

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

27 July 2000 (27.07.00)

International application No.:

PCT/JP00/00275

Applicant's or agent's file reference:

T504HIV-BTEP

International filing date:

21 January 2000 (21.01.00)

Priority date:

21 January 1999 (21.01.99)

Applicant:

MAEHARA, Katsuji et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

26 May 2000 (26.05.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

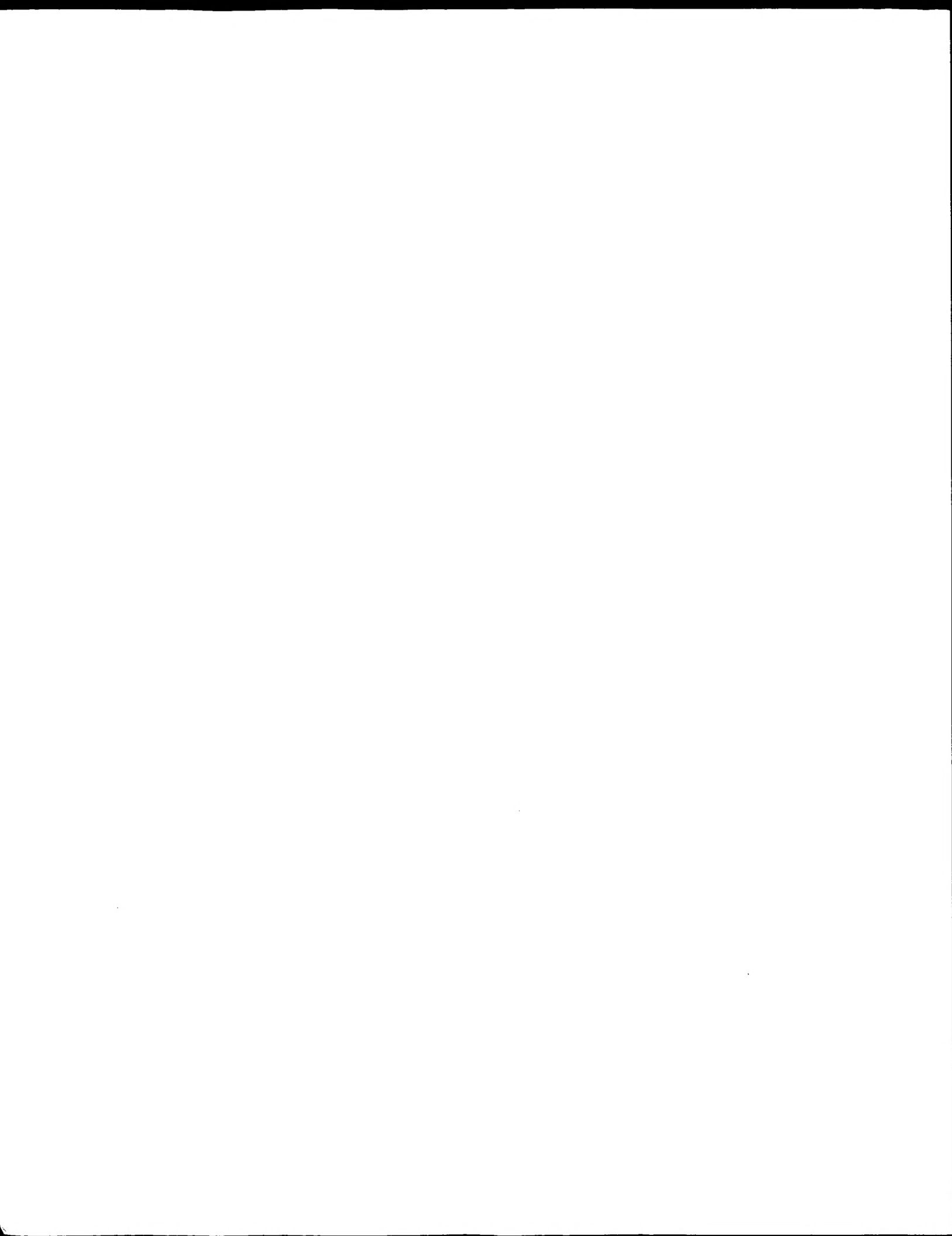
To:

YASUTOMI, Yasuo  
Chuo Building  
4-20, Nishinakajima 5-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0011  
JAPON

|   |  |
|---|--|
| Date of mailing (day/month/year)<br>29 November 2000 (29.11.00) | IMPORTANT NOTIFICATION   |
| Applicant's or agent's file reference<br>T504HIV-BTEP           |  |
| International application No.<br>PCT/JP00/00275                 | International filing date (day/month/year)<br>21 January 2000 (21.01.00) |

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| 1. The following indications appeared on record concerning:  |   |   |   |
| <input type="checkbox"/> the applicant   | <input type="checkbox"/> the inventor                             | <input checked="" type="checkbox"/> the agent   | <input type="checkbox"/> the common representative                              |
| Name and Address<br>1) YASUTOMI, Yasuo<br>2) FURUTANI, Shinya<br>3) MURAKAMI, Kanako<br>Recruit Shin Osaka Bldg. 4F<br>14-22, Nishinakajima 5-chome<br>Yodogawa-ku<br>Osaka-shi, Osaka 532-0011<br>Japan |   | State of Nationality                            | State of Residence  |
|  |   | Telephone No.<br>06-6300-3556                   |   |
|  |   | Facsimile No.<br>06-6300-3557                   |   |
|  |   | Teleprinter No.                                 |   |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:  |   |   |   |
| <input type="checkbox"/> the person  | <input type="checkbox"/> the name                                 | <input checked="" type="checkbox"/> the address | <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence |
| Name and Address<br>Chuo Building<br>4-20, Nishinakajima 5-chome<br>Yodogawa-ku<br>Osaka-shi, Osaka 532-0011<br>Japan  |   | State of Nationality                            | State of Residence  |
|  |   | Telephone No.<br>06-6300-3556                   |   |
|  |   | Facsimile No.<br>06-6300-3557                   |   |
|  |   | Teleprinter No.                                 |   |
| 3. Further observations, if necessary:   |   |   |   |
| 4. A copy of this notification has been sent to:   |   |   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office   | <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned         |   |   |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority   | <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned |   |   |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority   | <input type="checkbox"/> other:                                   |   |   |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Y. KUWAHARA |
| Facsimile No.: (41-22) 740.14.35  | Telephone No.: (41-22) 338.83.38      |



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|   |  |  |
|---|--|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>T504HIV-BTEP   | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/JP00/00275   | International filing date (day/month/year)<br>21 January 2000 (21.01.00)   | Priority date (day/month/year)<br>21 January 1999 (21.01.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07C 269/08, 271/16, C12P 13/02 // (C12P 13/02, C12R 1:72) (C12P 13/02, C12R 1:84) (C12P 13/02, C12R 1:645) C07M 7:00 |  |  |
| Applicant<br>KANEKA CORPORATION   |  |  |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

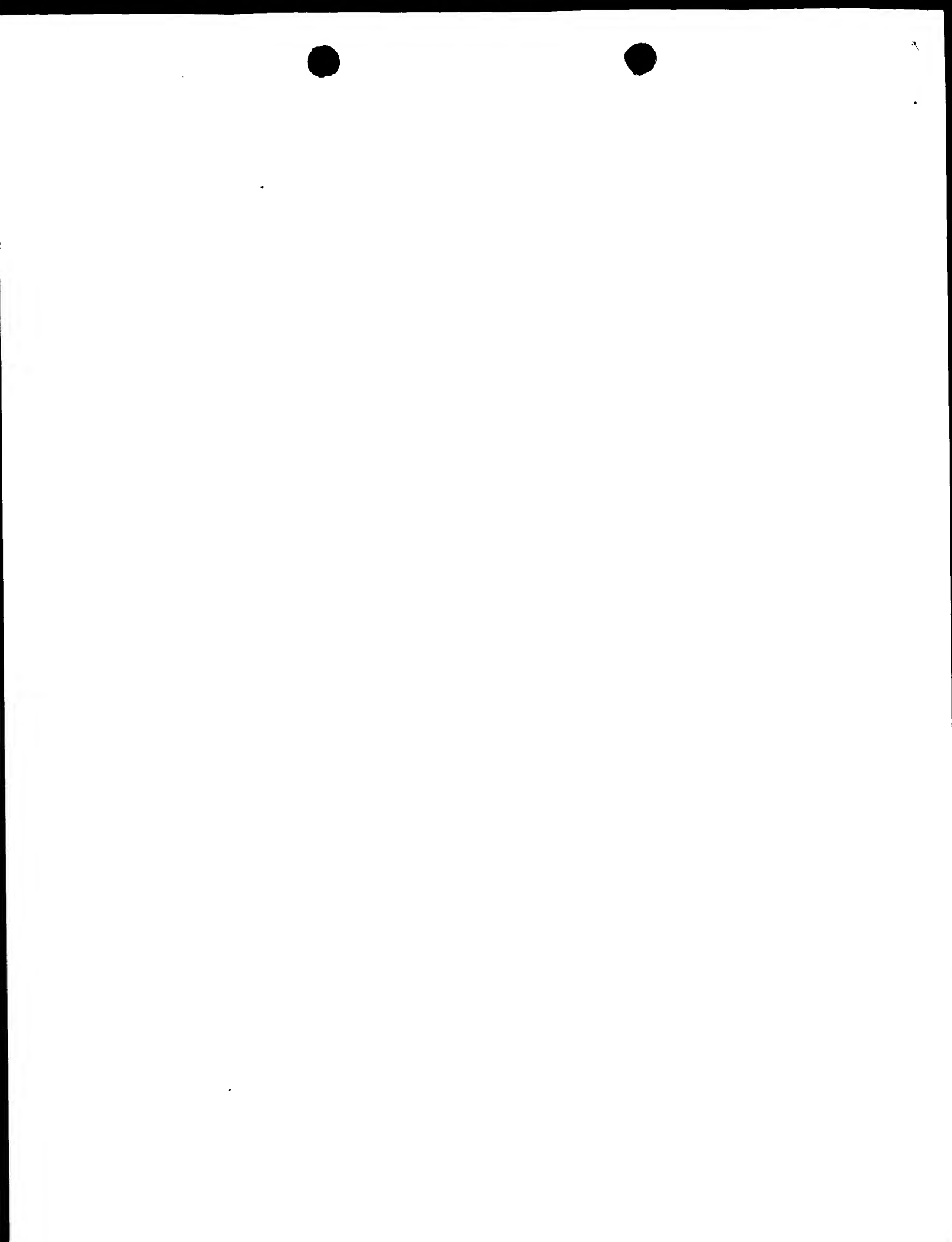
☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|  |  |
|--|--|
| Date of submission of the demand<br>26 May 2000 (26.05.00) | Date of completion of this report<br>31 August 2000 (31.08.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP                    | Authorized officer   |
| Facsimile No.  | Telephone No.  |



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00275

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-18, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 25-46, filed with the letter of 11 August 2000 (11.08.2000)
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☒ the claims, Nos. 1-24
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/00275

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

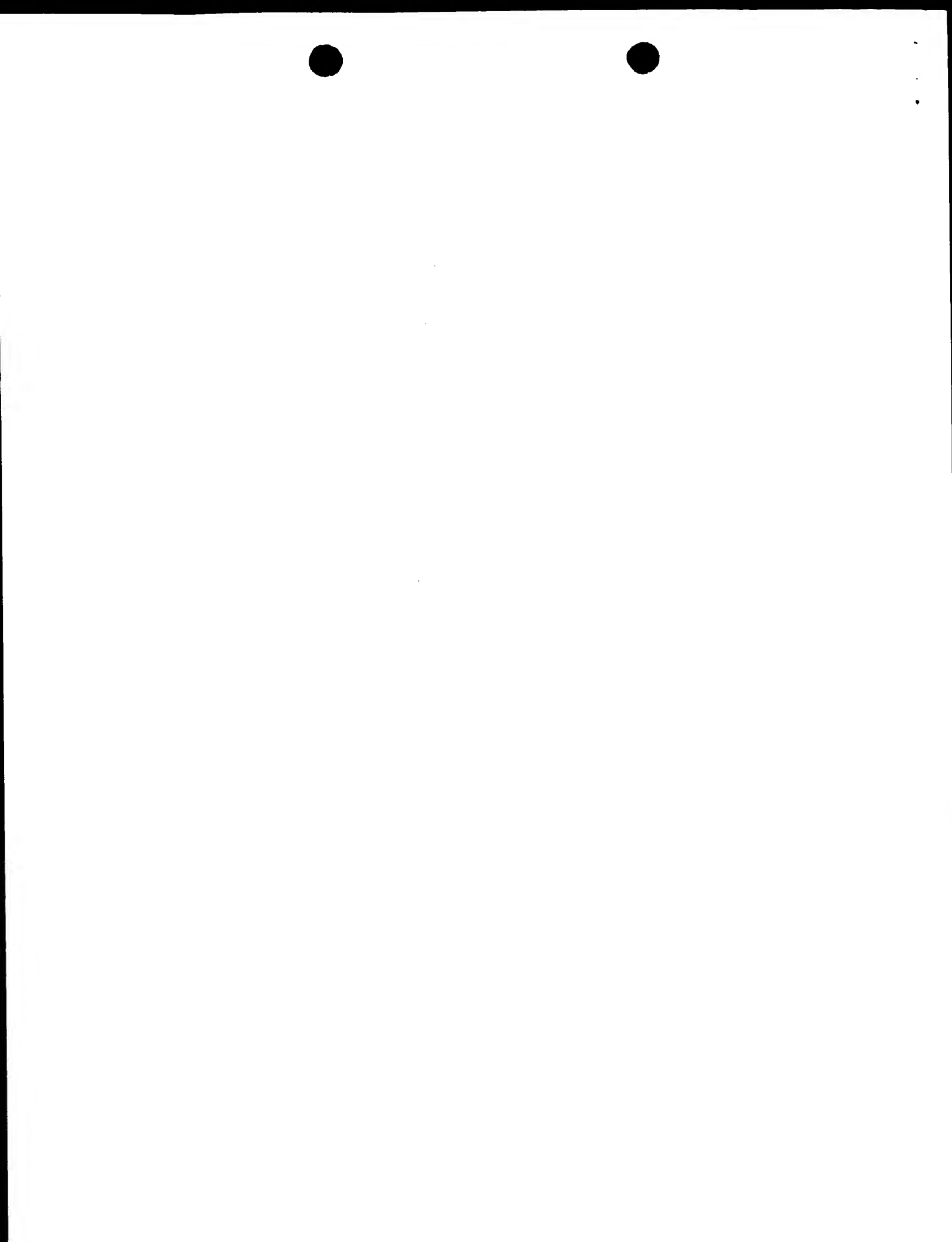
|                               |        |       |     |
|-------------------------------|--------|-------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 25-46 | YES |
|                               | Claims |       | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 25-46 | YES |
|                               | Claims |       | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 25-46 | YES |
|                               | Claims |       | NO  |

### 2. Citations and explanations

Document 1: US, 5481011, A (Bristol-Myers Squibb Company), 2 January 1996 (02.01.96)  
(Document 1 is cited in the international search report)

Document 1 appears to be the prior art closest to the invention of the present application.

Document 1 discloses the production of compounds represented by Formula (1) or Formula (2) in the present application by reduction of compounds represented by Formula (3) in the present application, the purification of the resulting compounds represented by Formula (1) or (2) by crystallisation from a solvent such as toluene (see Claims 3, 7-10 and 12, and column 6, lines 29-34), and the purification of resulting compounds represented by Formula (1) by crystallisation from a mixed ethyl acetate/hexane solvent (see column 16, lines 40-67). However, Document 1 neither discloses nor suggests the purification of compounds represented by Formula (2) by crystallisation in the presence of an aliphatic hydrocarbon solvent. Therefore, Claims 25-46 are novel and involve an inventive step.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00275

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02 // C07M7:00, (C12P13/02, C12R1:72), (C12P13/02, C12R1:84), (C12P13/02, C12P1:645)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | US, 5481011, A (Bristol-Myers Squibb Company),<br>02 January, 1996 (02.01.96),<br>Claims 3, 7 to 10, 12; column 6, lines 29 to 34; column<br>16, lines 40 to 67<br>& JP, 8-225557, A                      | 1-10, 12-24           |
| Y         | Claims 3, 7 to 10, 12; Par. Nos. [0041], [0098] to [0099]<br>& EP, 719769, A2 & FI, 9505955, A<br>& CA, 2163062, A & SG, 33621, A1<br>& CN, 1132203, A & MX, 184886, B<br>& AU, 690768, B & HU, 215249, B | 11                    |
| Y         | US, 5726047, A (Kaneka Corporation),<br>10 March, 1998 (10.03.98)<br>& JP, 9-285, A & WO, 97/00327, A1<br>& EP, 779366, A1  | 11                    |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 March, 2000 (30.03.00)

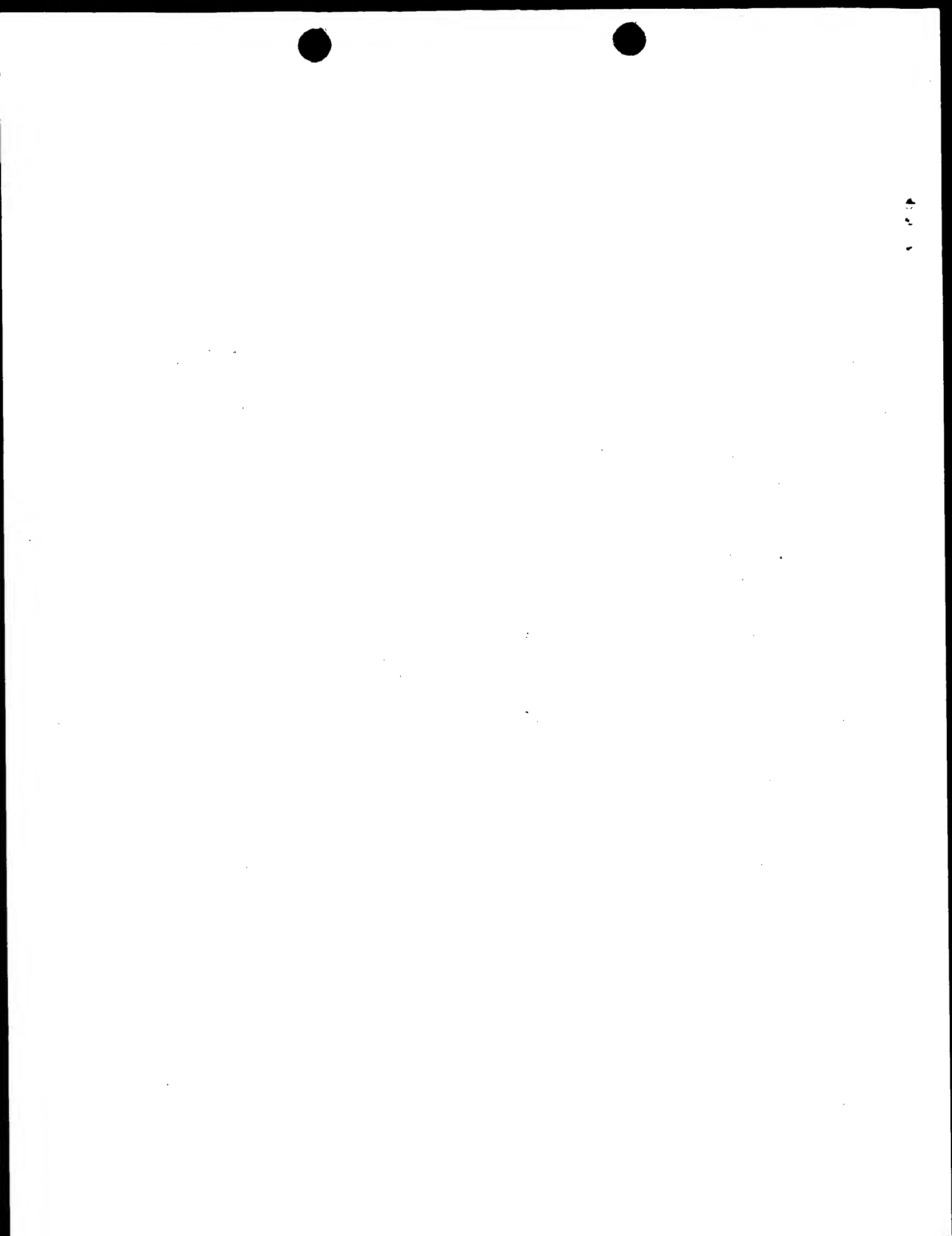
Date of mailing of the international search report  
11 April, 2000 (11.04.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.





P.B.5818 - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 3016

Europäisches  
Patentamt

Zweigstelle  
in Den Haag  
Recherchen-  
abteilung

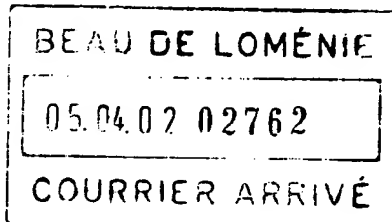
European  
Patent Office

Branch at  
The Hague  
Search  
division

Office européen  
des brevets

Département à  
La Haye  
Division de la  
recherche

Hubert, Philippe  
Cabinet Beau de Loménie  
158, rue de l'Université  
75340 Paris Cédex 07  
FRANCE



Datum/Date

05.04.02

|   |  |
|---|--|
| Zeichen/Ref./Ref.<br>VDH234600-80   | Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.<br>00900855.8-2103-JP0000275 |
| Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire<br>KANEKA CORPORATION |  |

## COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

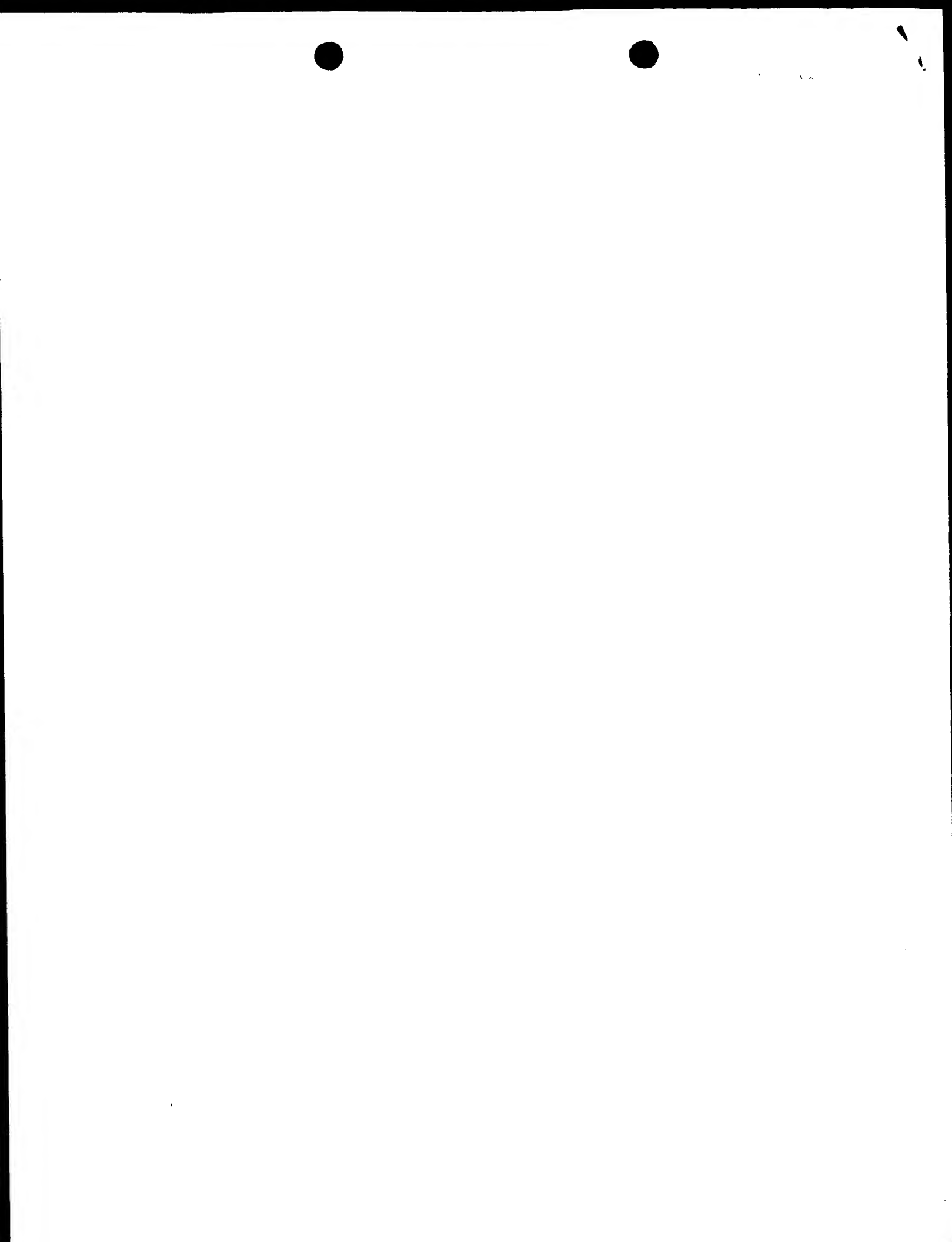
If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

## REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.







European Patent  
Office

SUPPLEMENTARY  
EUROPEAN SEARCH REPORT

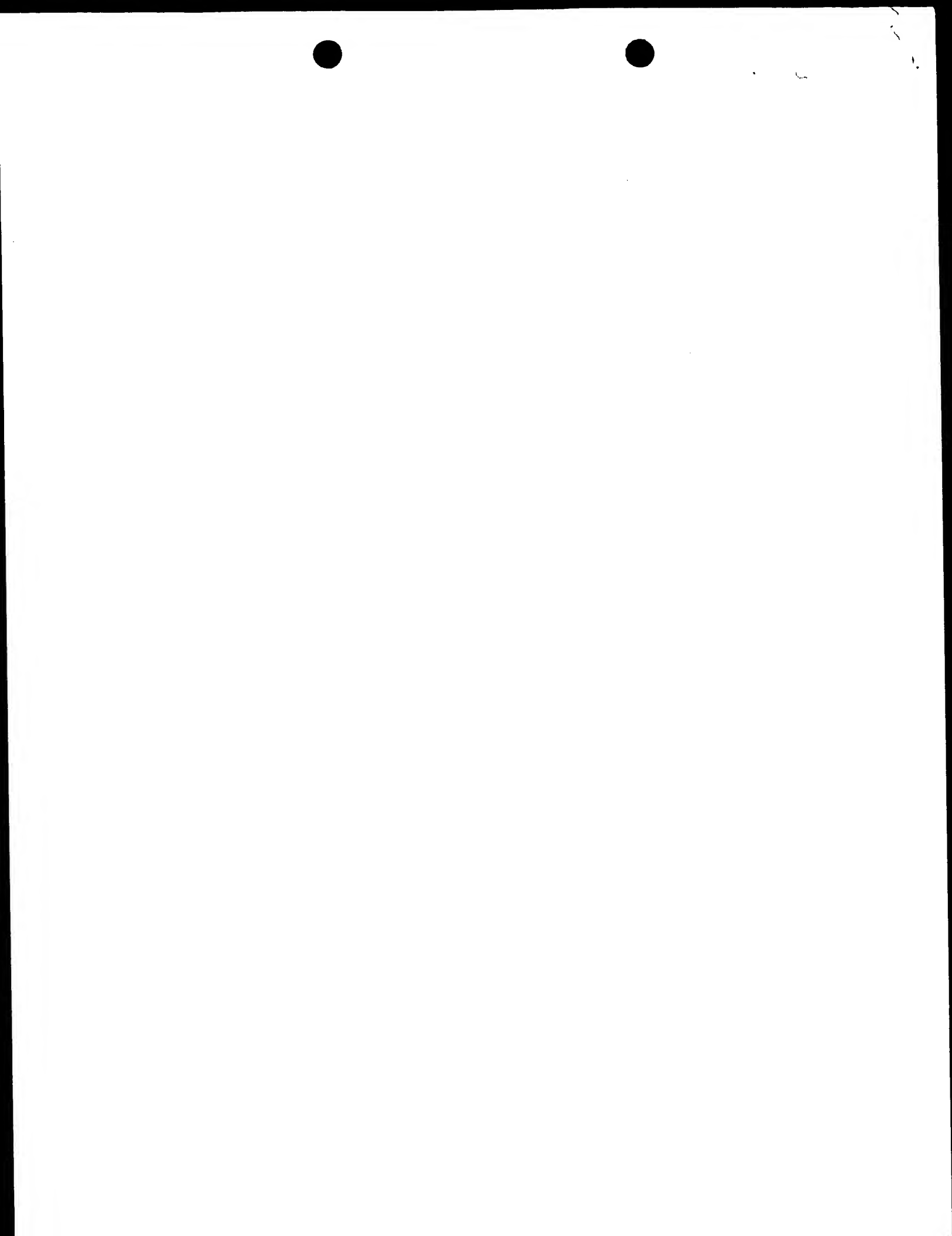
Application Number  
EP 00 90 0855

| DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Category   | Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages   | Relevant to claim | CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)  |
| A  | EP 0 691 345 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>10 January 1996 (1996-01-10)<br>* example (iv), page 16 compounds 3 and 4<br>*  | 1                 | C07C269/08<br>C07C271/16<br>C12P13/02<br>//C12P13:02,<br>C12R1:72,<br>C12P13:02,<br>C12R1:84,<br>C12P13:02,<br>C12R1:645,<br>C07M7:00 |
| A  | PING CHENG ET AL.: "A practical method for the preparation of alpha'-chloroketones of N-carbamate protected alpha-aminoacids"<br>TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 38, no. 18, 1997, pages 3175-3178,<br>XP002193581<br>* compound 2a, page 3177 *<br>* page 3178, paragraph 3 * | 1-24              |   |
| A  | ROTELLA: "Stereoselective synthesis of erythro alpha-amino epoxides"<br>TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 36, no. 31, 1995, pages 5453-5456,<br>XP002193582<br>* page 5455, compound 9b *  | 1-24              |   |
|  |   |                   | TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)  |
|  |   |                   | C07C<br>C12P  |
| The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search. |   |                   |   |

1

EPO FORM 1503 03 82 (P04C04)

|  |   |                        |
|--|---|------------------------|
| Place of search<br>MUNICH  | Date of completion of the search<br>19 March 2002 | Examiner<br>Gryczka, P |
| CATEGORY OF CITED DOCUMENTS  |   |                        |
| X : particularly relevant if taken alone<br>Y : particularly relevant if combined with another document of the same category<br>A : technological background<br>O : non-written disclosure<br>P : intermediate document  |   |                        |
| T : theory or principle underlying the invention<br>E : earlier patent document, but published on, or after the filing date<br>D : document cited in the application<br>L : document cited for other reasons<br>& : member of the same patent family, corresponding document |   |                        |





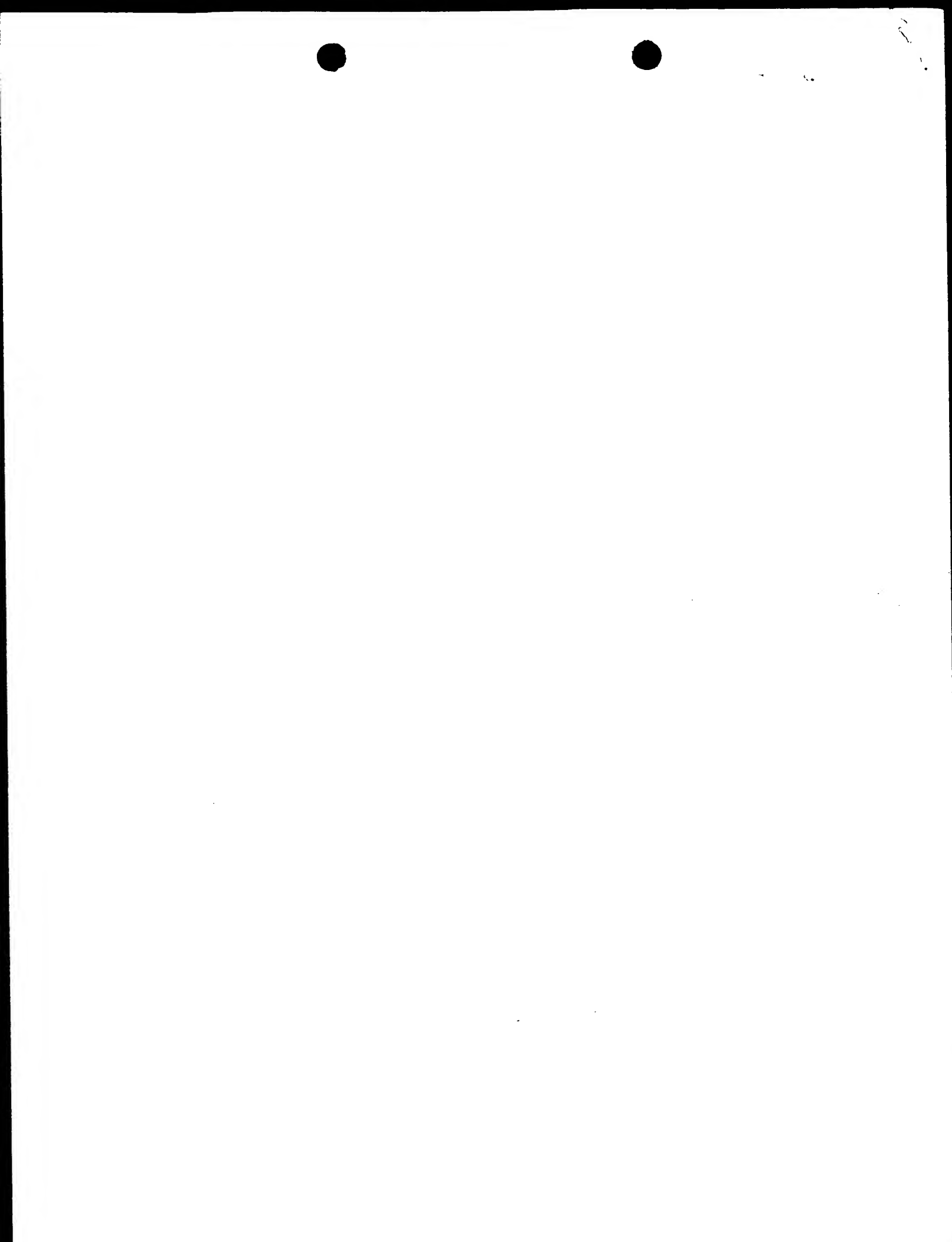
ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT  
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 00 90 0855

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

19-03-2002

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0691345                                | A | 10-01-1996          | US H1649 H                 | 06-05-1997          |
|   |   |                     | AU 2480095 A               | 18-01-1996          |
|   |   |                     | CA 2153270 A1              | 06-01-1996          |
|   |   |                     | EP 0691345 A2              | 10-01-1996          |
|   |   |                     | JP 8109131 A               | 30-04-1996          |
| <hr/>                                     |   |                     |                            |                     |



E P



P C T

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)  
[P C T 1 8 条、P C T 規則 43、44]

|   |   |                                |  |
|---|---|--------------------------------|--|
| 出願人又は代理人 T 5 0 4 H I V<br>の書類記号 - B T E P | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0)<br>及び下記 5 を参照すること。 |                                |  |
| 国際出願番号<br>P C T / J P 0 0 / 0 0 2 7 5     | 国際出願日<br>(日.月.年) 2 1 . 0 1 . 0 0                                    | 優先日<br>(日.月.年) 2 1 . 0 1 . 9 9 |  |
| 出願人 (氏名又は名称)<br>鐘淵化学工業株式会社                |   |                                |  |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (P C T 1 8 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (P C T 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

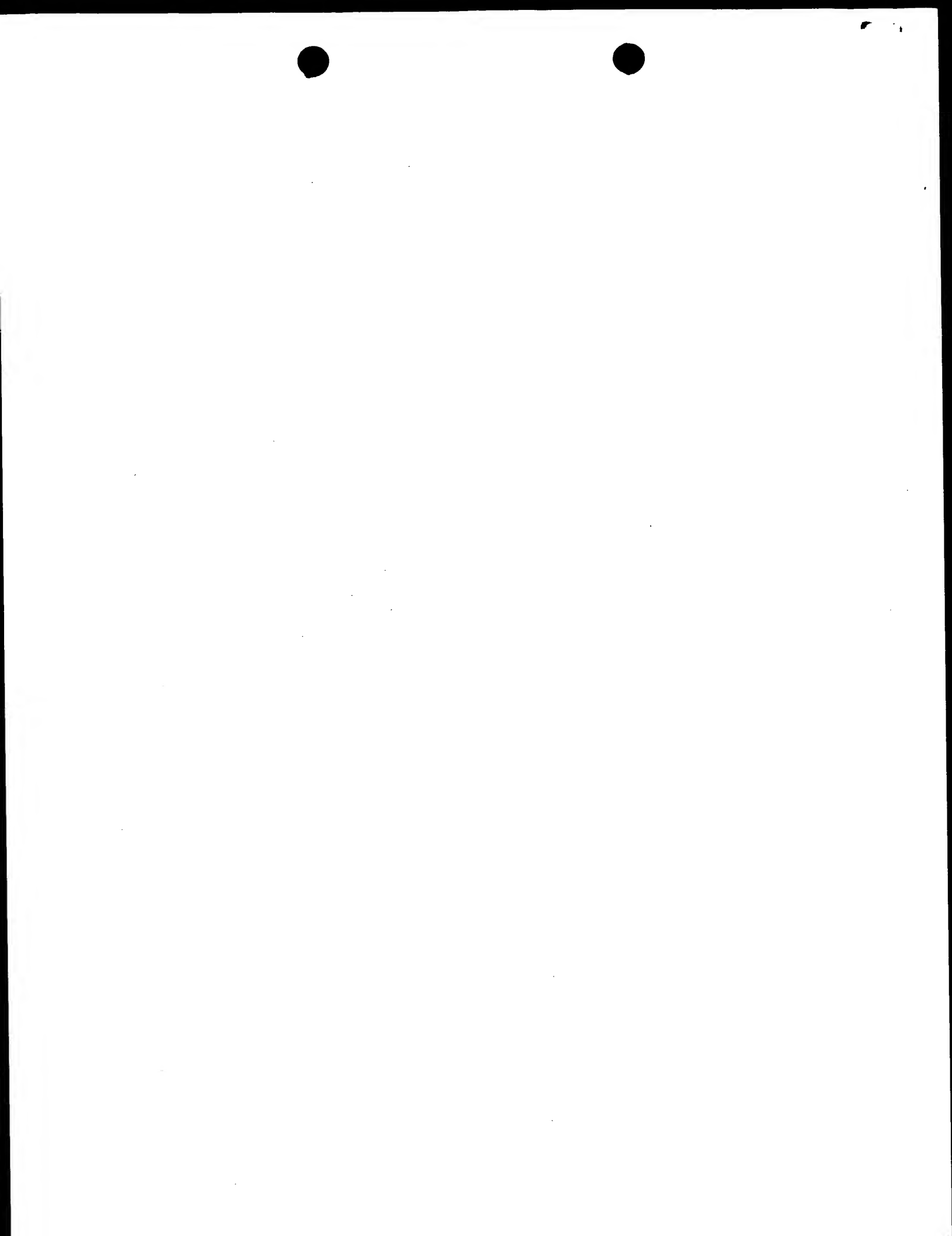
6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02 //(C12P13/02, C12R1:72) (C12P13/02, C12R1:84) (C12P13/02, C12R1:645)  
C07M7:00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X               | US, 5481011, A (Bristol-Myers Squibb Company) 2.1月.1996<br>(02.01.96) 請求項3, 7-10, 12, 第6欄第29-34行, 第16欄第40-67行  | 1-10, 12-24      |
| Y               | &JP, 8-225557, A 請求項3, 7-10, 12, 【0041】, 【0098】 - 【0099】<br>&EP, 719769, A2 &FI, 9505955, A &CA, 2163062, A &SG, 33621, A1<br>&CN, 1132203, A &MX, 184886, B &AU, 690768, B &HU, 215249, B | 11               |
| Y               | US, 5726047, A (Kaneka Corporation) 10.3月.1998 (10.03.98)<br>&JP, 9-285, A &WO, 97/00327, A1 &EP, 779366, A1   | 11               |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.03.00

国際調査報告の発送日

17.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

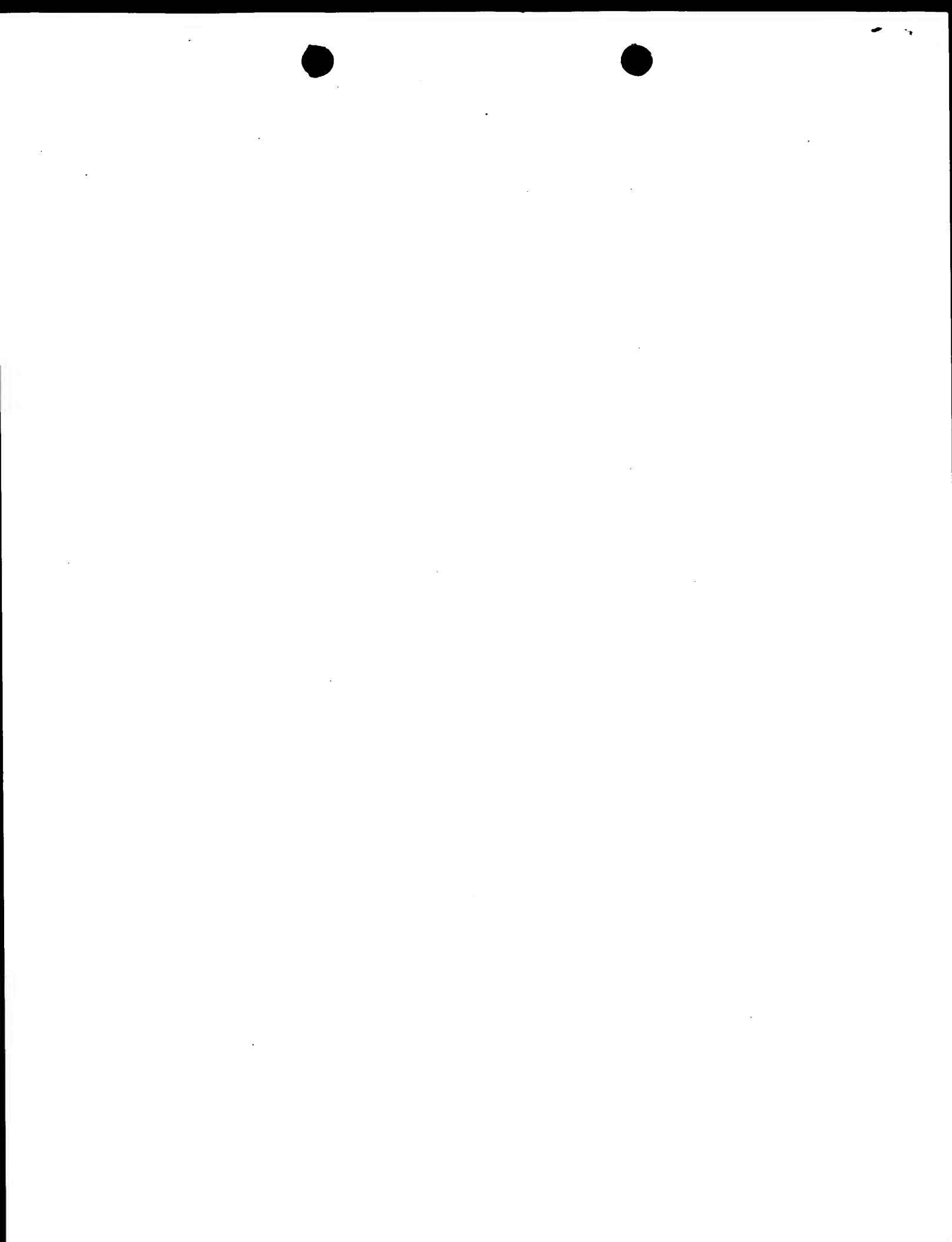
爾見 武志



4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443



167

## 特 許 協 力 条 約

REC'D 14 SEP 2000

WIPO

PCT

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

|   |   |                         |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 T504HIV-BTEP  | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/<br>IPEA/416）を参照すること。 |                         |
| 国際出願番号<br>PCT/JPO0/00275  | 国際出願日<br>(日.月.年) 21.01.00                             | 優先日<br>(日.月.年) 21.01.99 |
| 国際特許分類 (IPC)<br>Int. Cl. <sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02 //(C12P13/02, C12R1:72) (C12P13/02, C12R1:84) (C12P13/02, C12R1:645) C07M7:00 |   |                         |
| 出願人 (氏名又は名称)<br>鐘淵化学工業株式会社  |   |                         |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 7 ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

|   |  |         |
|---|--|---------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日<br>26.05.00                                      | 国際予備審査報告を作成した日<br>31.08.00                             |         |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (IPEA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>爾見 武志<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3443 | 4H 9547 |

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)





## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-18 ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 25-46 項、 11.08.00 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

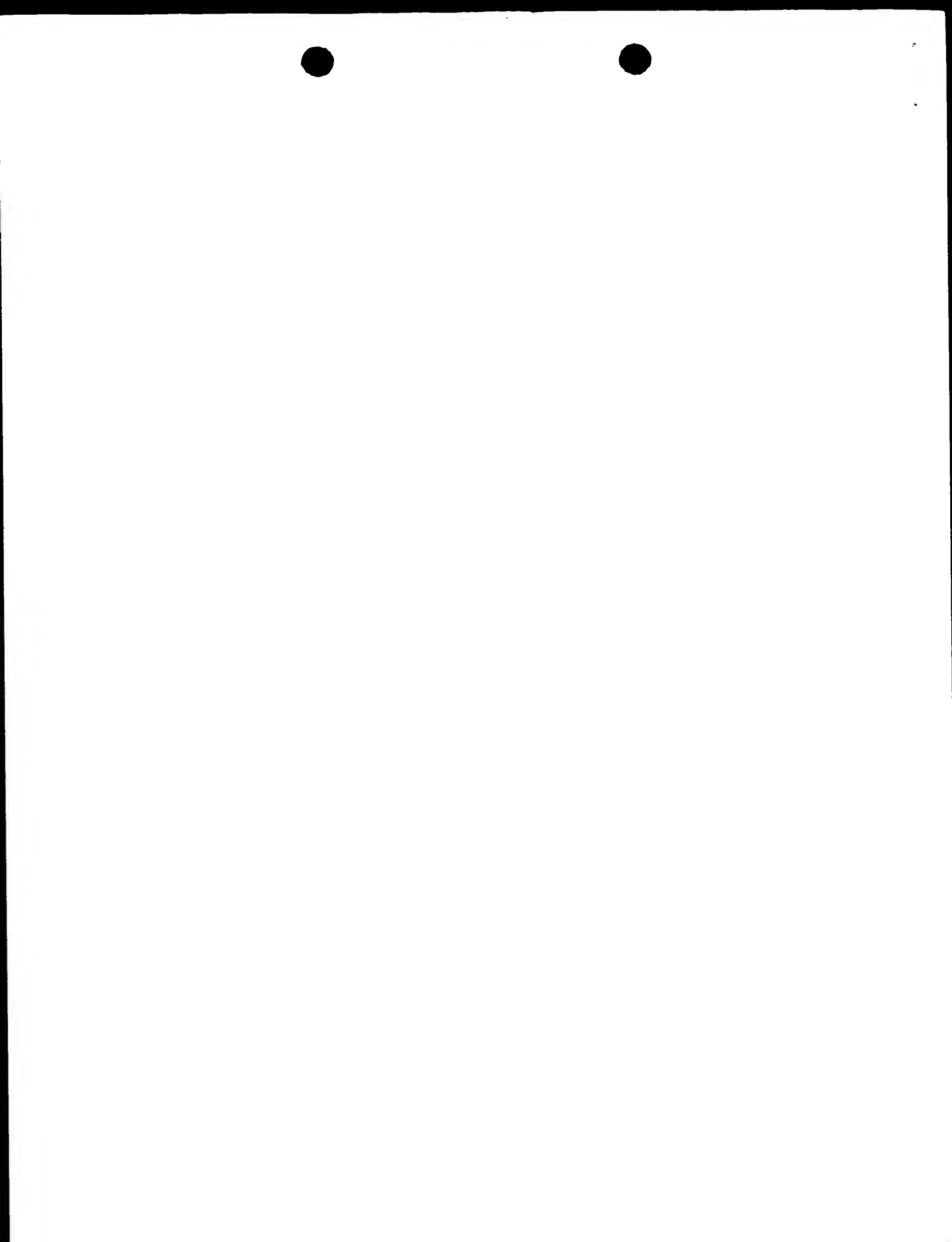
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 1-24 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

|               |       |       |   |
|---------------|-------|-------|---|
| 新規性(N)        | 請求の範囲 | 25-46 | 有 |
|               | 請求の範囲 |       | 無 |
| 進歩性(IS)       | 請求の範囲 | 25-46 | 有 |
|               | 請求の範囲 |       | 無 |
| 産業上の利用可能性(IA) | 請求の範囲 | 25-46 | 有 |
|               | 請求の範囲 |       | 無 |

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1:US, 5481011, A(Bristol-Myers Squibb Company) 2.1月. 1996(02.01.96)  
(文献1は国際調査報告で引用されている。)

文献1は、本願発明に最も近い先行技術であると考えられる。

文献1には、本願の式(3)で表される化合物を還元して本願の式(1)又は式(2)で表される化合物を製造すること、得られた式(1)又は式(2)で表される化合物は、トルエン等の溶媒から結晶化して精製すること(請求項3, 7-10, 12, 第6欄第29-34行参照)、得られた式(1)で表される化合物は酢酸エチル:ヘキサン混合溶媒から結晶化して精製すること(第16欄第40-67行参照)が記載されている。しかし、式(2)で表される化合物を脂肪族炭化水素系溶剤の存在下で結晶化させて精製することについては、文献1に記載も示唆もされていない。よって、請求の範囲25-46は新規性及び進歩性を有する。



請 求 の 範 囲

1. (削除)

5 2. (削除)

3. (削除)

4. (削除)

10

5. (削除)

6. (削除)

15 7. (削除)

8. (削除)

9. (削除)

20

10. (削除)

11. (削除)

25 12. (削除)

13. (削除)

14. (削除)



15. (削除)

16. (削除)

5

17. (削除)

18. (削除)

10 19. (削除)

20. (削除)

21. (削除)

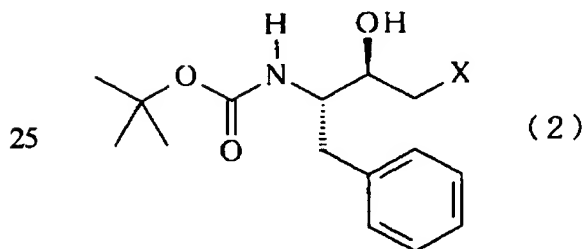
15

22. (削除)

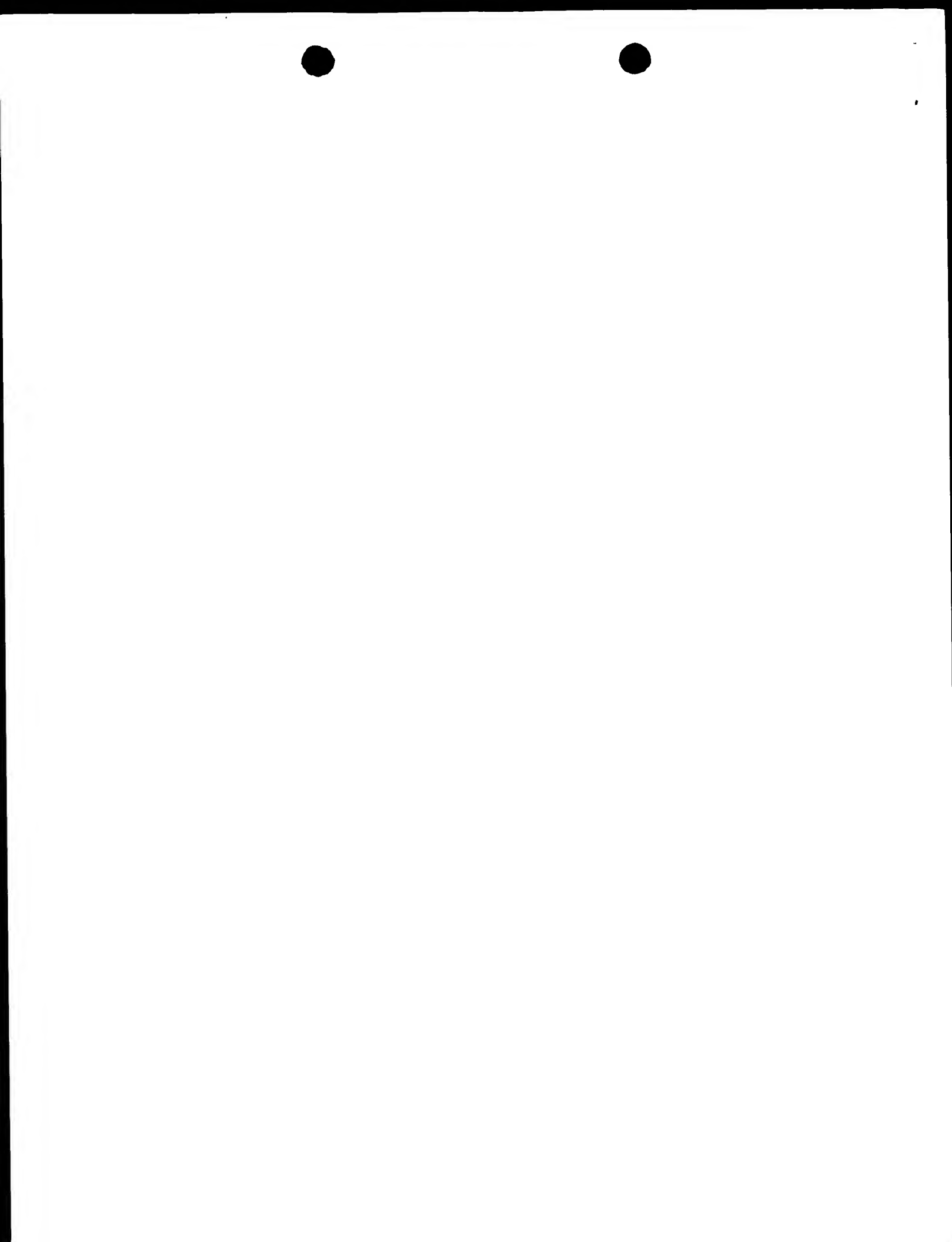
23. (削除)

20 24. (削除)

25. (追加) 下記一般式 (2) :



(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2R, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニル





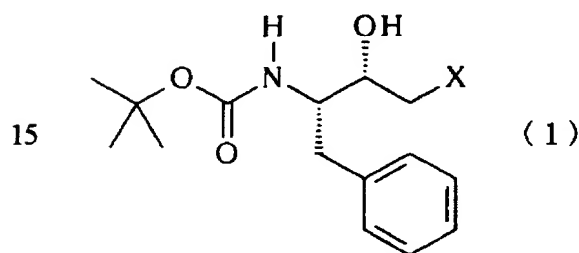
ブタンを含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、脂肪族炭化水素系溶剤の存在下で、化合物（２）を結晶化させて採取することを特徴とする、前記（２Ｒ，３Ｓ）－１－ハロ－２－ヒドロキシ－３－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－４－フェニルブタンの精製、単離方法。

5

２６．（追加）補助的な溶剤として、芳香族炭化水素系溶剤を併用する請求項２５記載の精製、単離方法。

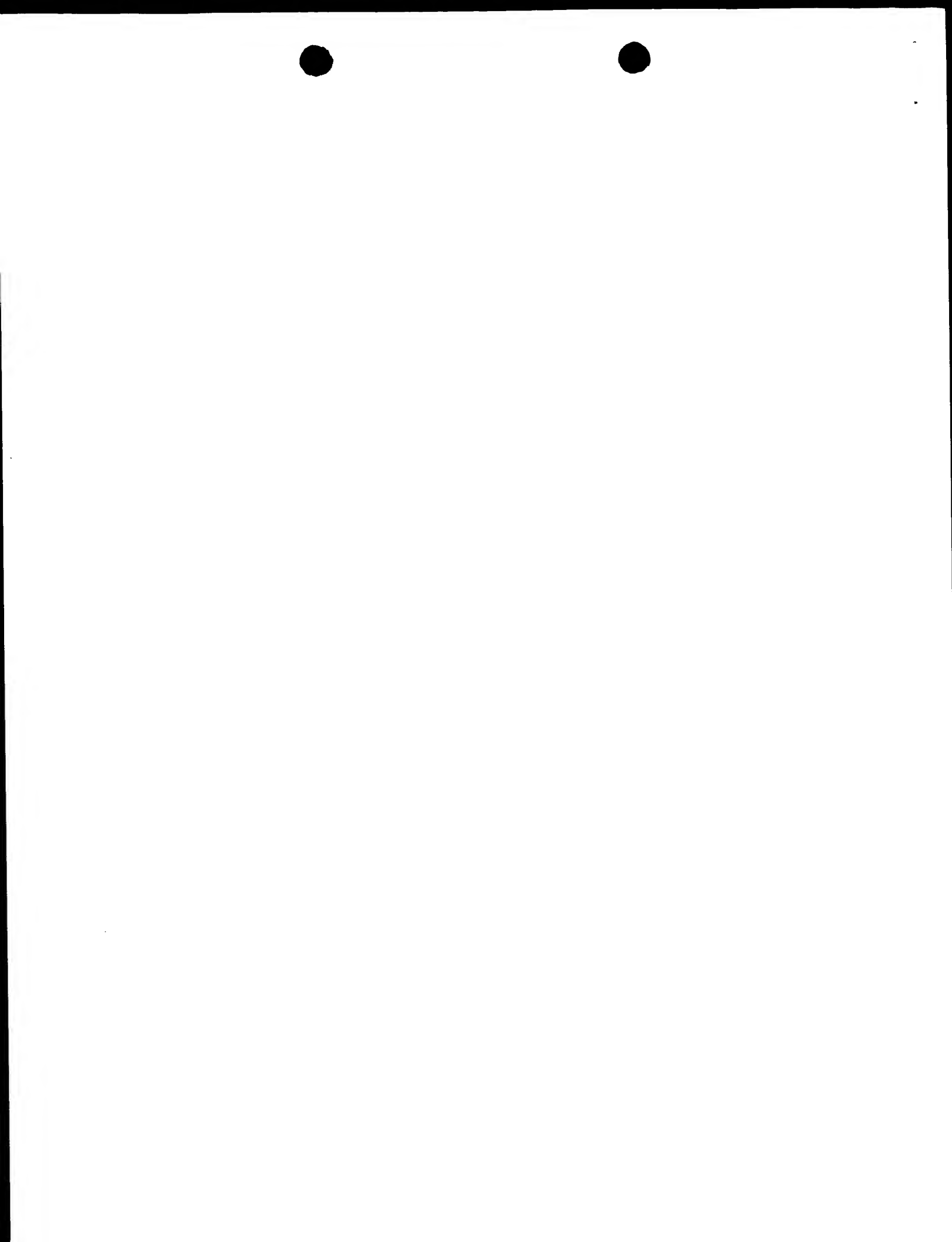
１０ ２７．（追加）脂肪族炭化水素系溶剤は、晶析の終了時に、全溶剤容量に対して１／２容量以上を占める請求項２５又は２６記載の精製、単離方法。

２８．（追加）下記一般式（１）：



２０ （式中、Xはハロゲン原子を表す）で表される化合物（１）及び化合物（２）を含有する混合物から、主溶剤として芳香族炭化水素系溶剤の存在下で、前記化合物（１）を結晶化させて採取し、次いで、前記化合物（２）が優勢に残存する母液の主溶剤を、脂肪族炭化水素系溶剤に置換して、前記化合物（２）を結晶化させて採取する請求項２５、２６又は２７記載の精製、単離方法。

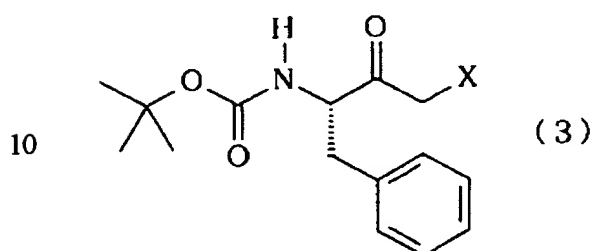
２５ ２９．（追加）化合物（１）及び化合物（２）を含有する混合物から、主溶剤として芳香族炭化水素系溶剤の存在下で、前記化合物（１）を結晶化させて採取し、次いで、前記化合物（２）が優勢に残存する母液の主溶剤を、脂肪族炭化水素系溶剤に置換して、前記化合物（２）を結晶化させて採取することを特徴とする、化合物（１）と化合物（２）との精製、単離方法。



30. (追加) 化合物(1)を結晶化するに際して、補助的な溶剤として脂肪族炭化水素系溶剤を併用する請求項28又は29記載の精製、単離方法。

31. (追加) 晶析操作は、60℃以下で行われるものである請求項25、26、  
5 27、28、29又は30記載の精製、単離方法。

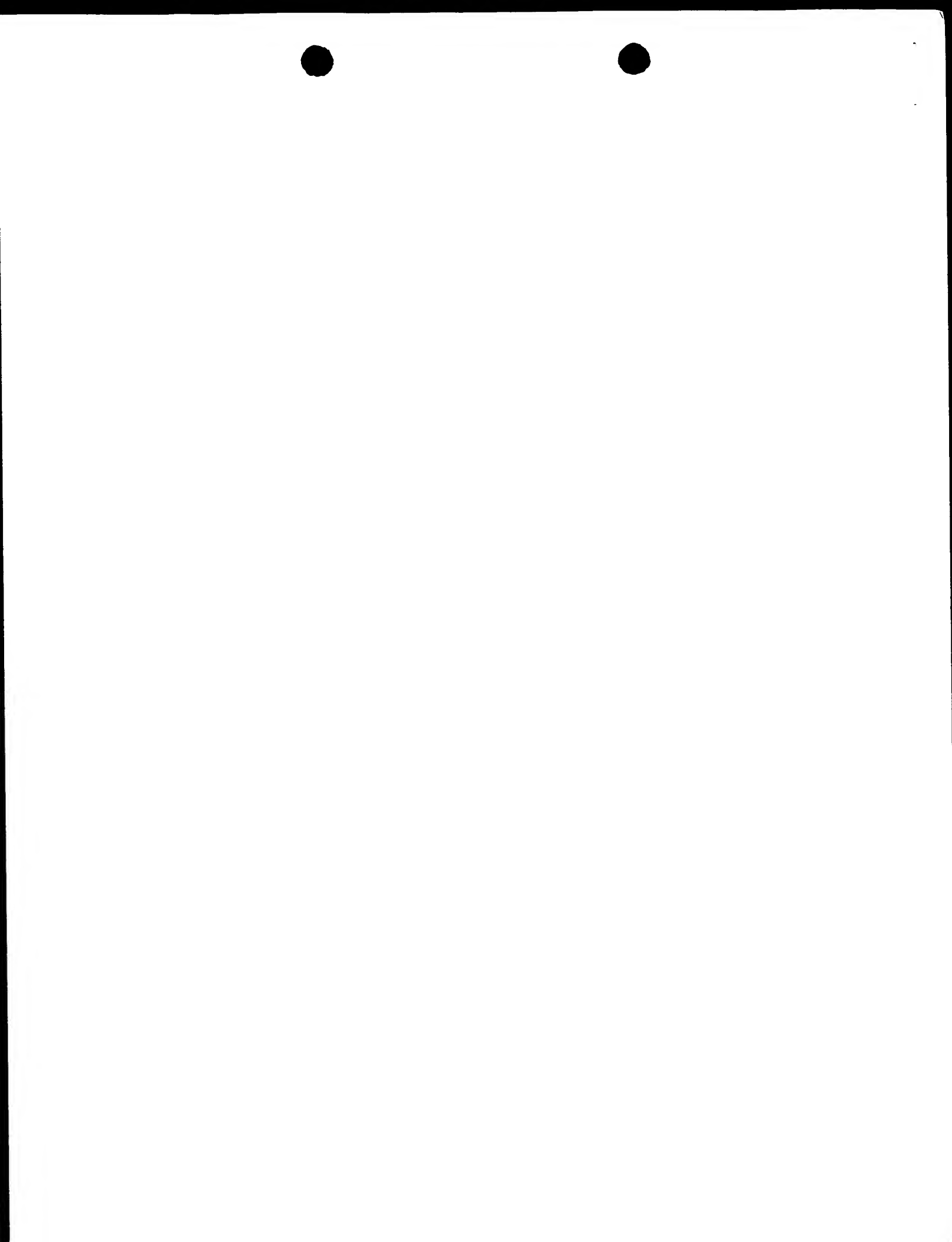
32. (追加) 化合物(2)を含有する混合物は、下記一般式(3)：



(式中、Xはハロゲン原子を表す)で表される(3S)-1-ハロー-2-オキシ  
-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンをジ  
15 アステレオ選択的に還元する方法を経て得られたものである請求項25、26、  
27、28、29、30又は31記載の精製、単離方法。

33. (追加) ジアステレオ選択的な還元反応は、ナトリウムビス(2-メトキシ  
エトキシ)アルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド、  
20 ナトリウムボロハイドライド、カリウムボロハイドライド、テトラメチルアンモ  
ニウムボロハイドライド、アルミニウムトリアルコキシド、リチウムアルミニウ  
ムトリアルコキシハイドライド若しくは置換されたアルミニウムアルコキシドを  
還元剤として用いるか、又は、キャンディダ属、ゲオトリカム属、メッシュニコ  
ワ属、パキソレン属、ピキア属、ロードトルラ属、トリコスボロン属若しくはボ  
25 トリオアスカス属に属する微生物を用いて行われるものである請求項32記載の  
精製、単離方法。

34. (追加) ジアステレオ選択的な還元反応は、キャンディダ属、ピキア属、  
オガタエア属、クリプトコッカス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、



ウィリオプシス属、クロエツケラ属、リポマイセス属、ロードスポリディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイコプシス属又はウィングア属に属する微生物を用いて行われるものである請求項 3 2 記載の精製、単離方法。

- 5    3 5. (追加) 化合物 (2) を含有する混合物は、化合物 (3) をジアステレオ選択的に還元した後、得られた反応混合物から、上記化合物 (2) を有機溶剤と水の共存下で有機相に抽出し、次いで上記有機相を水相から分離した後、晶析に適した濃度に調整することにより得られたものである請求項 3 2、3 3 又は 3 4 記載の精製、単離方法。

10

3 6. (追加) 化合物 (2) を含有する混合物は、化合物 (3) をジアステレオ選択的に還元した後、

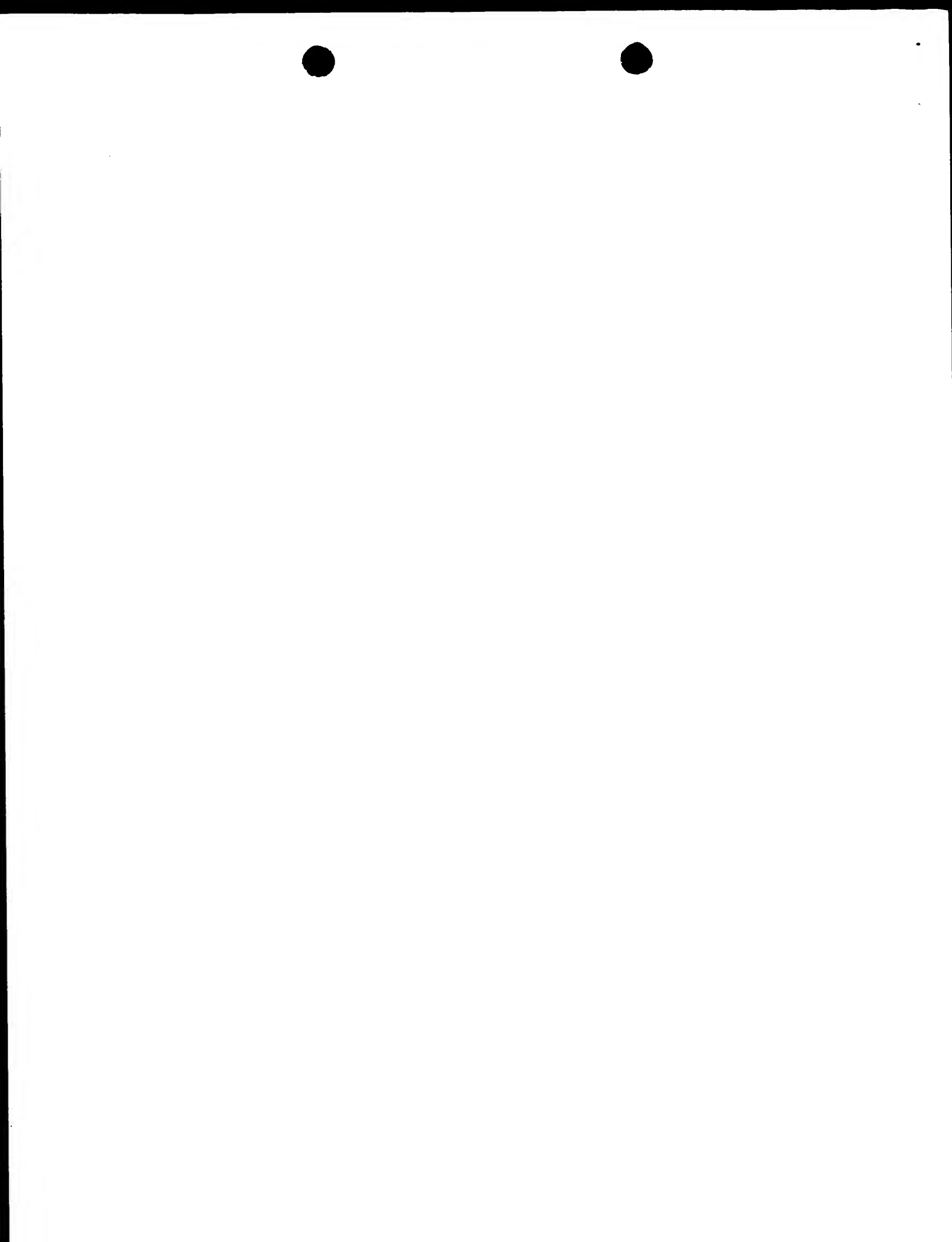
炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相を濃縮することにより得られたものであるか、又は、

- 15    有機溶剤で反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に炭化水素系溶剤に置換することにより得られたものである  
請求項 3 5 記載の精製、単離方法。

- 3 7. (追加) 化合物 (2) を含有する混合物は、前記化合物 (3) を還元した  
20    後、有機溶剤で反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換することにより得られたものである請求項 3 6 記載の精製、単離方法。

- 3 8. (追加) 化合物 (2) を含有する混合物は、前記化合物 (3) を還元した  
25    後、芳香族系炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換することにより得られたものである請求項 3 7 記載の精製、単離方法。

3 9. (追加) 化合物 (2) を含有する混合物を得るための操作は、6 0℃以下



で行われるものである請求項 35、36、37 又は 38 記載の精製、単離方法。

40. (追加) 化合物 (2) を結晶として採取するための全操作は、60℃以下で行われるものである請求項 25、26、27、28、29、30、31、32、

5 33、34、35、36、37、38 又は 39 記載の精製、単離方法。

41. (追加) 芳香族炭化水素系溶剤は、ベンゼン、トルエン、キシレン及びエチルベンゼンからなる群より選択された少なくとも 1 種である請求項 30 又は 38 記載の精製、単離方法。

10

42. (追加) 芳香族炭化水素系溶剤は、トルエンである請求項 41 記載の精製、単離方法。

43. (追加) 脂肪族炭化水素系溶剤は、ペンタン、ヘキサン、メチルシクロヘキサン及びヘプタンからなる群より選択された少なくとも 1 種である請求項 25、

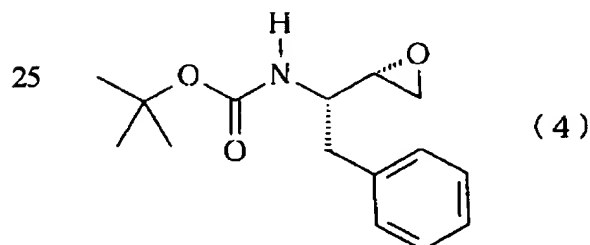
15

26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39 又は 40 記載の精製、単離方法。

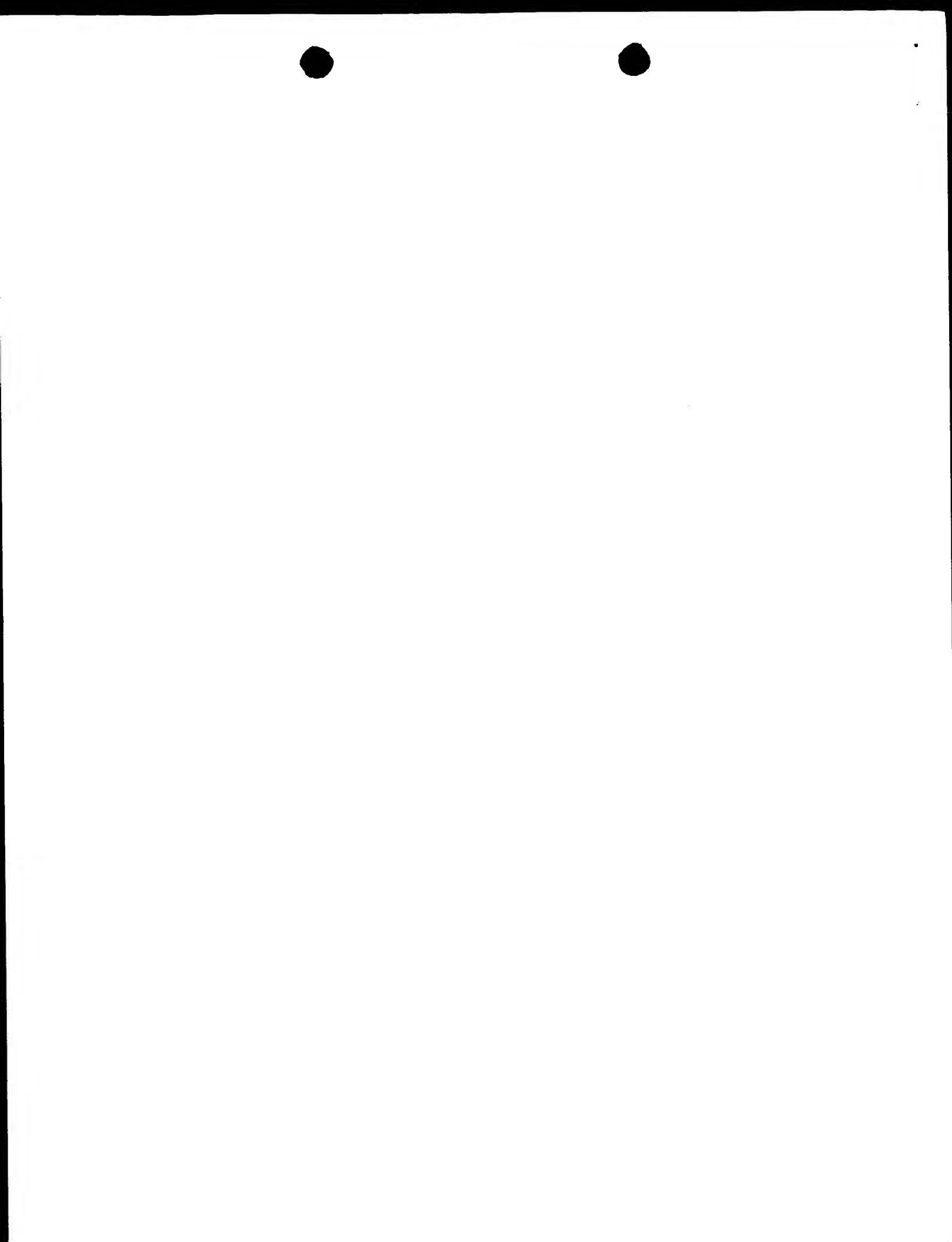
44. (追加) 脂肪族炭化水素系溶剤は、ヘキサンである請求項 43 記載の精製、

20

45. (追加) 化合物 (2) を含有する混合物に混入している不純物は、ジアステレオマーである前記化合物 (1)、化合物 (3)、下記一般式 (4) :

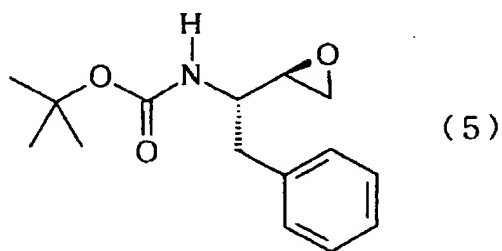


で表される (2S, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシ





カルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、及び、下記一般式 (5) :



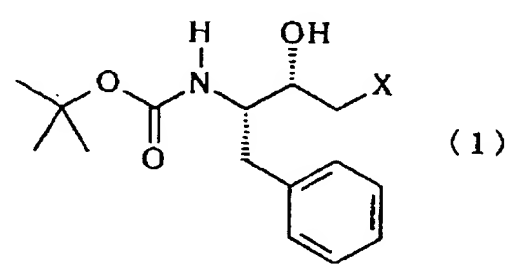
で表される (2R, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンからなる群より選択された少なくとも1つの化合物である請求項25、26、27、28、29、30、31、32、  
10 33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43又は44記載の精製、単離方法。

46. (追加) 式(1)、式(2)及び式(3)においてXで表されるハロゲン原子は、塩素である請求項25、26、27、28、29、30、31、32、  
15 33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44又は45記載の精製、単離方法。

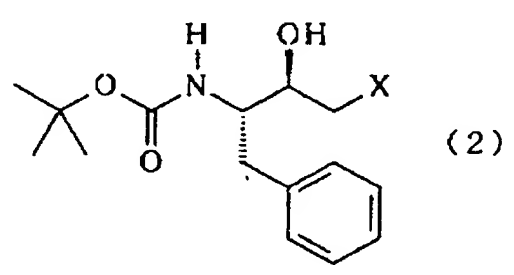


CLAIMS

1. A purification/isolation method of a (2S,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutane of the following general formula (1):

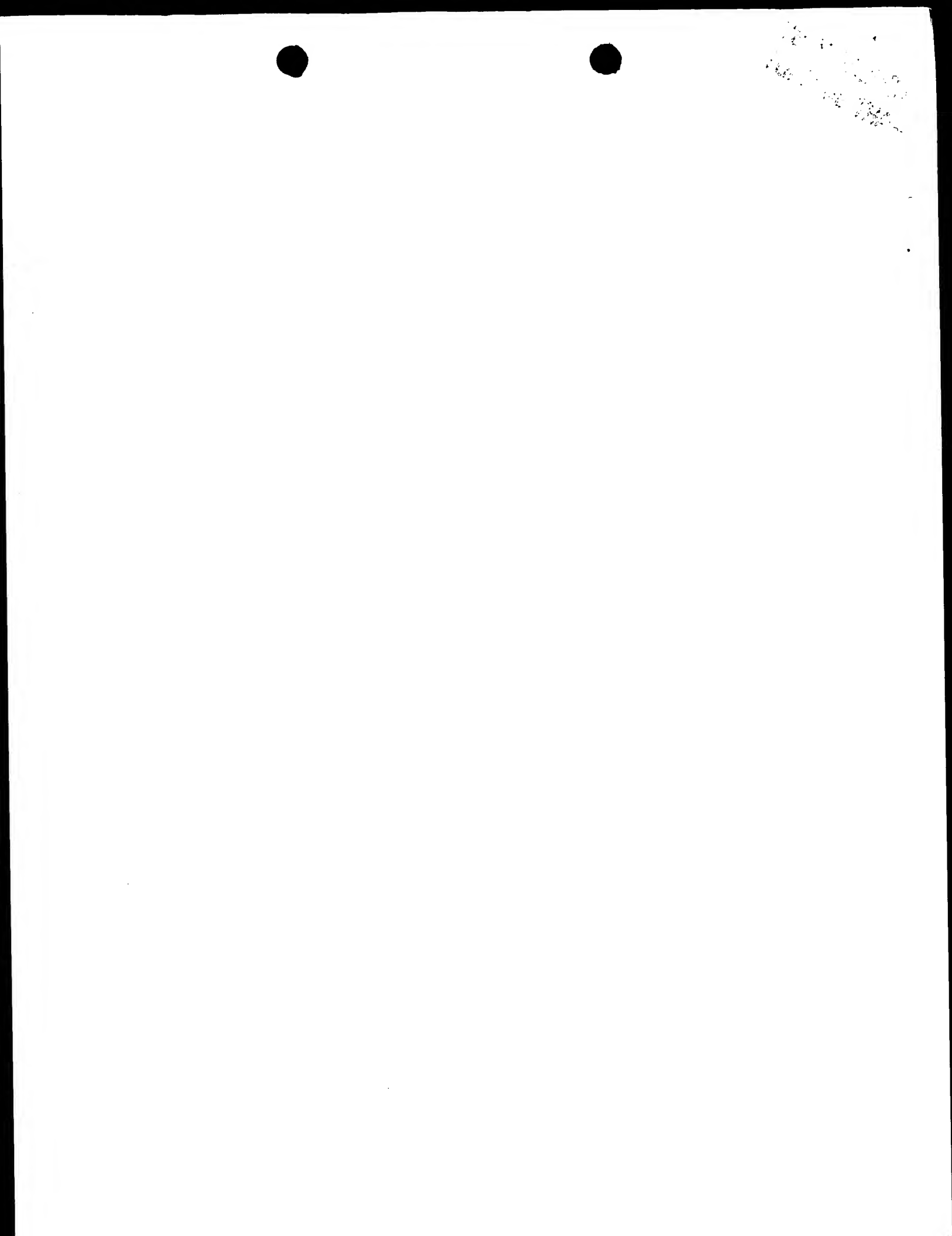


- wherein X represents a halogen atom,  
or a (2R,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutane of the following general formula (2):



- wherein X represents a halogen atom
- which comprises, for the purpose of removing contaminant impurity from a mixture containing at least one of said (2S,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutane (1) and (2R,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutane (2), causing the objective compound (1) or compound (2) to be crystallized in the presence of a solvent comprised of a hydrocarbon solvent and collecting the obtained crystals.

2. The purification/isolation method according to



Claim 1

wherein an aromatic hydrocarbon solvent is used as the hydrocarbon solvent for crystallization of the compound (1).

5           3. The purification/isolation method according to Claim 2

wherein an aliphatic hydrocarbon solvent is used concomitantly as an auxiliary solvent.

10           4. The purification/isolation method according to Claim 1

wherein an aliphatic hydrocarbon solvent is used as the hydrocarbon solvent for crystallization of the compound (2).

15           5. The purification/isolation method according to Claim 4

wherein an aromatic hydrocarbon solvent is used concomitantly as an auxiliary solvent.

20           6. The purification/isolation method according to Claim 4 or 5

wherein the aliphatic hydrocarbon solvent accounts for not less than 1/2 of the total solvent volume at completion of crystallization.

25           7. The purification/isolation method according to Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6

which comprises causing said compound (1) to be crystallized from a mixture containing the compound (1) and  
30   compound (2) in the presence of an aromatic hydrocarbon solvent as the dominant solvent and, after collecting the crystals, causing said compound (2) to be crystallized by substituting an aliphatic hydrocarbon solvent for the dominant solvent of the mother liquor predominantly having the residual compound  
35   (2).

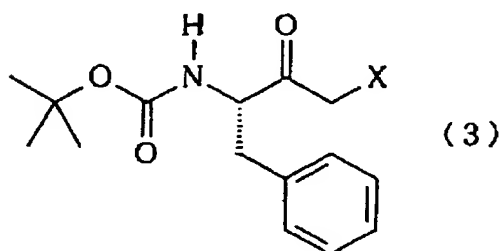
100-100000  
100-100000  
100-100000

8. The purification/isolation method according to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7

wherein the crystallization is carried out at a  
5 temperature not exceeding 60 °C.

9. The purification/isolation method according to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8

wherein a mixture containing at least one of the compound  
10 (1) and the compound (2) is obtainable by diastereo-selective reduction of a (3S)-1-halo-2-oxo-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutane of the following general formula (3):

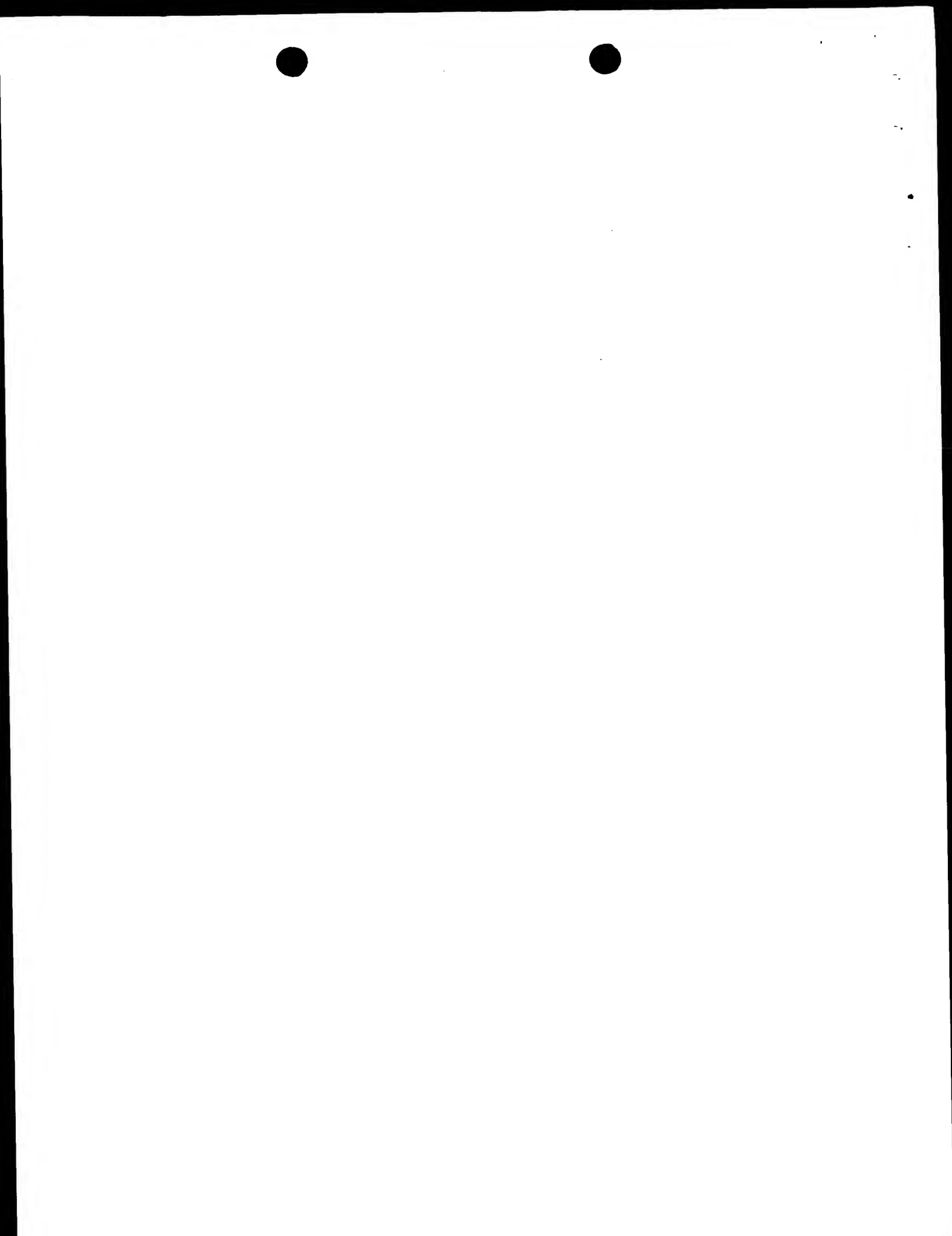


15

wherein X represents a halogen atom.

10. The purification/isolation method according to Claim 9

20 wherein, for preferential production of the compound (1), the diastereo-selective reduction is carried out either by using sodium bis(2-methoxy-ethoxy)aluminum hydride, lithium aluminum hydride, sodium borohydride, potassium borohydride, tetramethylammonium borohydride, an aluminum trialkoxide, a  
25 lithium aluminum trialkoxy halide or a substituted aluminum alkoxide as a reducing agent or by using a strain of microorganism belonging to the genus Candida, Geotrichum, Metchnikowia, Pachysolen, Pichia, Rhodotorula, Trichosporon, or Botryosascus.





11. The purification/isolation method according to Claim 9

5 wherein, for preferential production of the compound (2), the diastereo-selective reduction is carried out by using a strain of microorganism belonging to the genus Candida, Pichia, Ogataea, Cryptococcus, Citeromyces, Debaryomyces, Williopsis, Kloeckera, Lipomyces, Rhodospiridium, Rhodotorula, Saccharomycopsis or Wingea.

10

12. The purification/isolation method according to Claim 9, 10 or 11

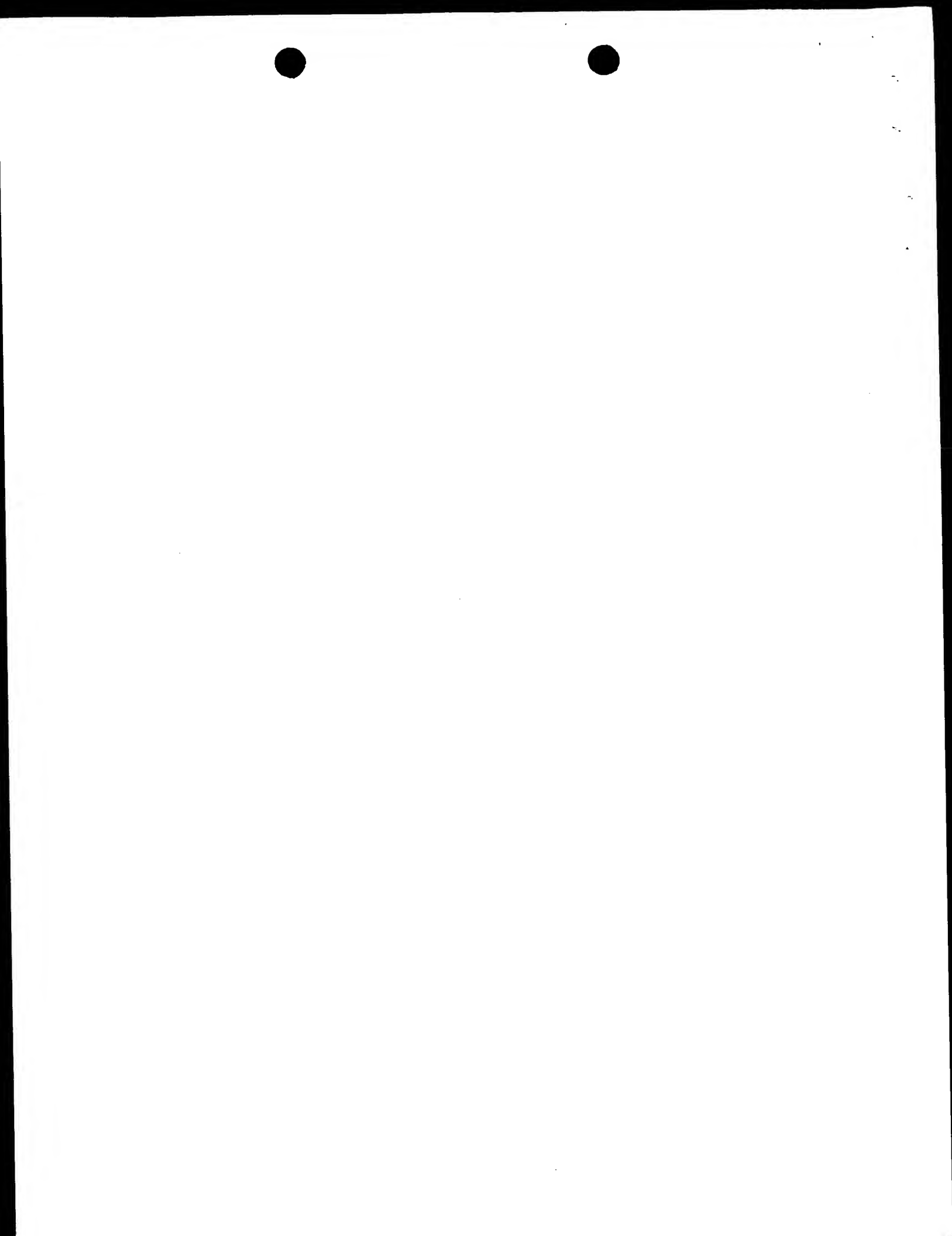
15 wherein the mixture containing at least one of the compound (1) and the compound (2) is obtainable by subjecting the compound (3) to diastereo-selective reduction, extracting said compound (1) and/or said compound (2) from the resulting reaction mixture into an organic phase in the presence of an organic solvent and water, separating said organic phase from the aqueous phase, and adjusting it to a concentration suitable  
20 for crystallization.

13. The purification/isolation method according to Claim 12

25 wherein the mixture containing at least one of the compound (1) and the compound (2) is obtainable by subjecting compound (3) to diastereo-selective reduction,

30 extracting the reaction mixture with a hydrocarbon solvent and concentrating the separated organic phase or extracting the reaction mixture with an organic solvent and finally substituting a hydrocarbon solvent for the solvent of the separated organic phase.

35 14. The purification/isolation method according to Claim 13



wherein a mixture predominantly containing the compound (1) is obtainable by

reducing the compound (3) under conditions conducive to preferential production of said compound (1),

5 extracting the reaction mixture with an aromatic hydrocarbon solvent

and concentrating the separated organic phase.

15. The purification/isolation method according to  
10 Claim 13

wherein a mixture predominantly containing the compound (2) is obtainable by

reducing the compound (3) under conditions conducive to preferential production of said compound (2),

15 extracting the reaction mixture with an organic solvent, and finally substituting an aliphatic hydrocarbon solvent for the solvent of the separated organic phase.

16. The purification/isolation method according to  
20 Claim 15

wherein a mixture predominantly containing the compound (2) is obtainable by

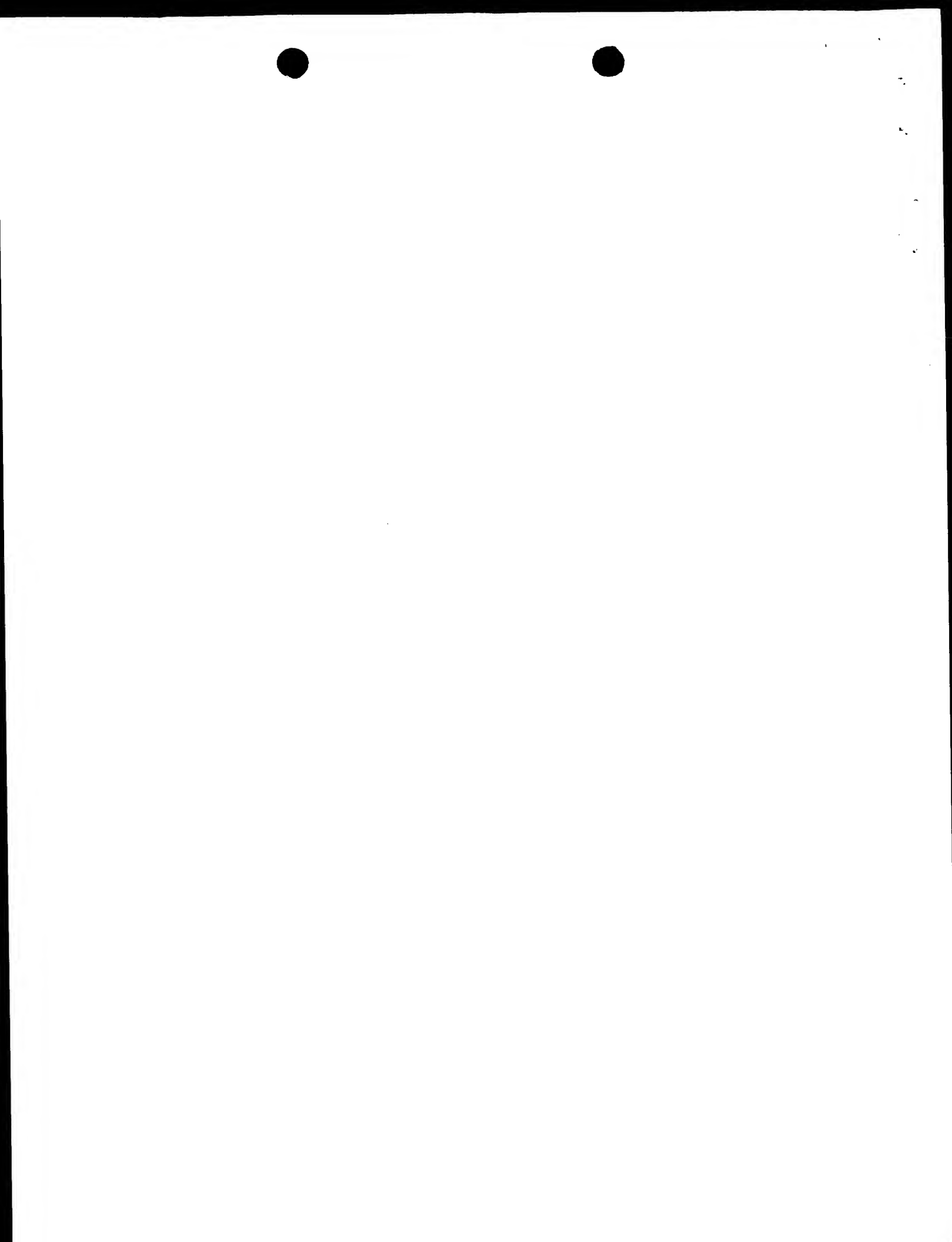
reducing the compound (3) under conditions conducive to preferential production of said compound (2),

25 extracting the reaction mixture with an aromatic hydrocarbon solvent

and finally substituting an aliphatic hydrocarbon solvent for the solvent of the separated organic phase.

30 17. The purification/isolation method according to Claim 12, 13, 14, 15 or 16

wherein the procedure for giving the mixture containing at least one of the compound (1) and the compound (2) is carried out at a temperature not exceeding 60 °C.



18. The purification/isolation method according to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 or 17

5 wherein the whole procedure for giving the compound (1) or compound (2) as crystals is carried out at a temperature not exceeding 60 °C.

19. The purification/isolation method according to Claim 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or 10 18

wherein the aromatic hydrocarbon solvent is at least one member selected from the group consisting of benzene, toluene, xylene and ethylbenzene.

15 20. The purification/isolation method according to Claim 19

wherein the aromatic hydrocarbon solvent is toluene.

21. The purification/isolation method according to Claim 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 19 or 20

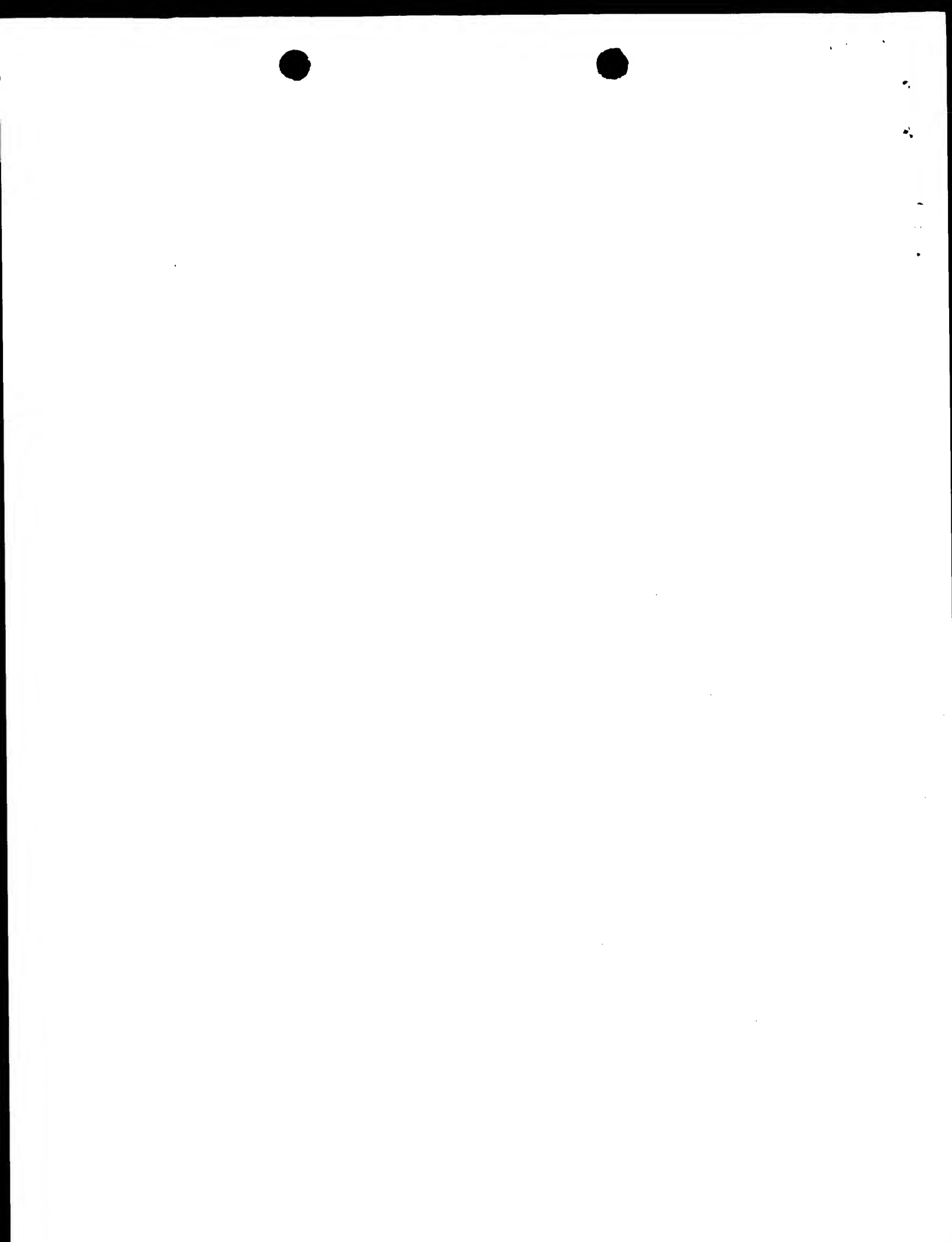
wherein the aliphatic hydrocarbon solvent is at least one member selected from the group consisting of pentane, hexane, methylcyclohexane and heptane.

25 22. The purification/isolation method according to Claim 21

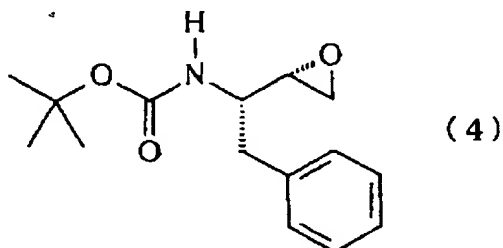
wherein the aliphatic hydrocarbon solvent is hexane.

30 23. The purification/isolation method according to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 or 22

wherein the impurity contaminating the mixture containing the compound (1) or compound (2) is at least one member selected 35 from the group consisting of said compound (2) or compound (1),

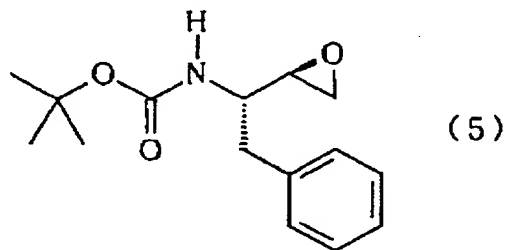


which are counterpart diastereomers respectively, the compound (3), (2S,3S)-1,2-epoxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutane of the following general formula (4):



5

and (2R,3S)-1,2-epoxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutane of the following general formula (5):



10            24. The purification/isolation method according to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 or 23

             wherein the halogen atom represented by X in the formula (1), the formula (2) and the formula (3) is chlorine.

15







## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |           |   |
|---|-----------|---|
| <b>(51) 国際特許分類7</b><br>C07C 269/08, 271/16, C12P 13/02 // (C12P 13/02, C12R 1:72) (C12P 13/02, C12R 1:84) (C12P 13/02, C12R 1:645), C07M 7:00   | <b>A1</b> | <b>(11) 国際公開番号</b><br><b>WO00/43357</b><br><br><b>(43) 国際公開日</b><br>2000年7月27日(27.07.00)  |
| <b>(21) 国際出願番号</b><br>PCT/JP00/00275<br><b>(22) 国際出願日</b><br>2000年1月21日(21.01.00)<br><b>(30) 優先権データ</b><br>特願平11/13033 1999年1月21日(21.01.99) JP<br><b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b><br>鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP]<br>〒530-8288 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号 Osaka, (JP)<br><b>(72) 発明者 ; および</b><br><b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b><br>前原克治(MAEHARA, Katsuji)[JP/JP]<br>山口 誠(YAMAGUCHI, Makoto)[JP/JP]<br>〒655-0872 兵庫県神戸市垂水区塩屋町6丁目31番17号<br>三青荘 Hyogo, (JP)<br>川野 茂(KAWANO, Shigeru)[JP/JP]<br>〒564-0054 大阪府吹田市芳野町5-72<br>パディストン芳野202号 Osaka, (JP)<br>上田恭義(UEDA, Yasuyoshi)[JP/JP]<br>〒671-1227 兵庫県姫路市網干区和久140-15 Hyogo, (JP)                                       |           | <b>(74) 代理人</b><br>安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.)<br>〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号<br>リクルート新大阪ビル4F Osaka, (JP)<br><br><b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |
| <b>(54)Title: METHOD FOR PURIFYING AND ISOLATING (2S,3S)- OR (2R,3S)-HALOHYDRIN DERIVATIVES</b><br><br><b>(54)発明の名称</b> (2S, 3S) -又は (2R, 3S) -ハロヒドリン誘導体の精製、単離方法<br><br><b>(57) Abstract</b><br>To efficiently isolate (2S,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutanes (1) or (2R,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-4-phenylbutanes (2) with excellent qualities, impurities are eliminated from a mixture containing the above compounds (1) and/or the above compounds (2) by crystallizing the target compounds (1) or (2) in the presence of a solvent comprising a hydrocarbon solvent and then collecting the crystals. |           |   |

## (57)要約

(2S, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (1) 又は (2R, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (2) を収率良く高品質で単離することを目的として、上記化合物 (1) 又は/及び上記化合物 (2) を含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする化合物 (1) 又は (2) を結晶化させて採取する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

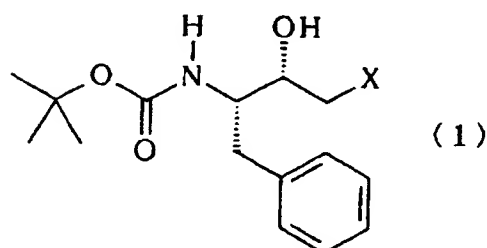
|    |              |    |         |    |                |    |            |
|----|--------------|----|---------|----|----------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | DM | ドミニカ    | KZ | カザフスタン         | RU | ロシア        |
| AG | アンティグア・バーブーダ | DZ | アルジェリア  | LC | セントルシア         | SD | スーダン       |
| AL | アルバニア        | EE | エストニア   | LI | リヒテンシュタイン      | SE | スウェーデン     |
| AM | アルメニア        | ES | スペイン    | LK | スリ・ランカ         | SG | シンガポール     |
| AT | オーストリア       | FI | フィンランド  | LR | リベリア           | SI | スロヴェニア     |
| AU | オーストラリア      | FR | フランス    | LS | レソト            | SK | スロヴァキア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA | ガボン     | LT | リトアニア          | SL | シエラ・レオネ    |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国      | LU | ルクセンブルグ        | SN | セネガル       |
| BB | バルバドス        | GD | グレナダ    | LV | ラトヴィア          | SZ | スワジランド     |
| BE | ベルギー         | GE | グルジア    | MA | モロッコ           | TD | チャード       |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GH | ガーナ     | MC | モナコ            | TG | トーゴ        |
| BG | ブルガリア        | GM | ガンビア    | MD | モルドヴァ          | TJ | タジキスタン     |
| BJ | ベナン          | GN | ギニア     | MG | マダガスカル         | TM | トルクメニスタン   |
| BR | ブラジル         | GR | ギリシャ    | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ        |
| BY | ベラルーシ        | GW | ギニア・ビサウ |    | 共和国            | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ          | HR | クロアチア   | ML | マリ             | TZ | タンザニア      |
| CC | 中央アフリカ       | HU | ハンガリー   | MN | モンゴル           | UA | ウクライナ      |
| CG | コンゴ          | ID | インドネシア  | MR | モリタニア          | UG | ウガンダ       |
| CH | スイス          | IE | アイルランド  | MW | マラウイ           | US | 米国         |
| CI | コートジボアール     | IL | イスラエル   | MX | メキシコ           | UZ | ウズベキスタン    |
| CM | カメルーン        | IN | インド     | MZ | モザンビーク         | VN | ヴェトナム      |
| CN | 中国           | IS | アイスランド  | NE | ニジェール          | YU | ユーゴスラヴィア   |
| CR | コスタ・リカ       | IT | イタリア    | NL | オランダ           | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CU | キューバ         | JP | 日本      | NO | ノールウェー         | ZW | ジンバブエ      |
| CY | キプロス         | KE | ケニア     | NZ | ニュージーランド       |    |            |
| CZ | チェッコ         | KG | キルギスタン  | PL | ポーランド          |    |            |
| DE | ドイツ          | KP | 北朝鮮     | PT | ポルトガル          |    |            |
| DK | デンマーク        | KR | 韓国      | RO | ルーマニア          |    |            |

## 明 細 書

(2 S, 3 S) - 又は (2 R, 3 S) - ハロヒドリン誘導体の精製、単離方法

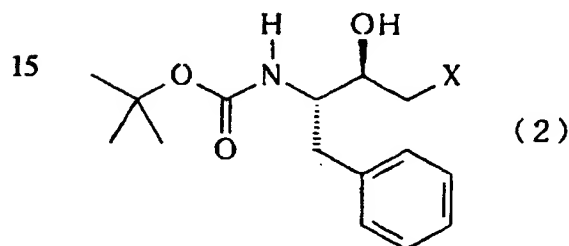
## 技術分野

5 本発明は、一般式 (1) :



10

(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2 S, 3 S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、又は、一般式 (2) :



15

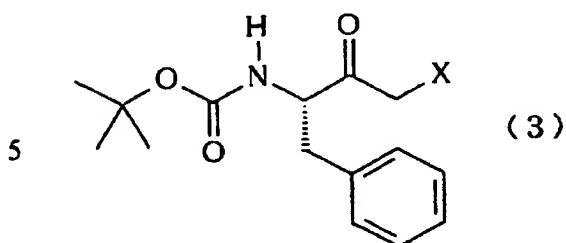
(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2 R, 3 S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンを精製、単離する方法に関する。上記化合物は、医薬品の製造中間体、特に、HIVプロテアーゼ阻害剤の製造中間体として極めて有用である (例えば、特開平6-206857号、特開平8-109131号、特開平8-225557号等を参照)。

25

## 背景技術

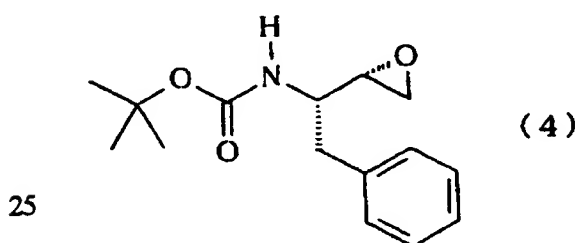
(2 S, 3 S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (1) [以下、化合物 (1) ともいう] 又は (2 R, 3 S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブト

キシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (2) [以下、化合物 (2) ともいう] は、例えば、一般式 (3) :

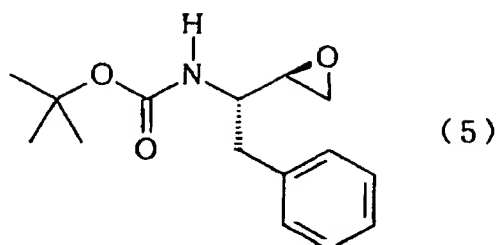


(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (3S)-1-ハロ-2-オキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン [以下、化合物 (3) ともいう] の2位のオキシ基を、ボラン化合物やアルミニウム化合物を還元剤として用いて還元する方法 (例えば、特開平6-206857、特開平8-109131、特開平8-225557等を参照)、又は、微生物を用いて還元する方法 (例えば、特開平9-285等を参照) により、ジアステレオ選択的に生成させることができる。

15    このようにして得られる化合物 (1) 又は化合物 (2) には、通常、還元時の選択性や変換率に基づいて、副生したもう一方のジアステレオマーである化合物 (2) 又は化合物 (1) や、残存した未反応基質である化合物 (3) が、不純物として混入している。また、上記化合物 (1) 及び上記化合物 (2) は、必ずしも安定ではないために、その単離に至る過程において、条件によっては、分解による収量低下又は分解物による品質低下が生じうる。複数種類ある分解物の構造は必ずしも特定できていないが、例えば、下記一般式 (4) :



で表される (2S, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン [以下、化合物 (4) ともいう] や、下記一般式 (5) :



5

で表される (2R, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン [以下、化合物 (5) ともいう] が生成する。

従って、高品質の上記化合物 (1) 又は上記化合物 (2) を収量良く単離するためには、各々のジアステレオマーである上記化合物 (2) 又は上記化合物 (1)、未反応基質である上記化合物 (3)、分解物である上記化合物 (4) 及び上記化合物 (5) 等の構造類似不純物を主とした各種不純物の混入を最小限にとどめるための優れた精製、単離方法が必要となる。

従来、上記化合物 (1) の精製、単離方法としては、例えば、以下の方法が知られている。

i) 還元反応後、 $\text{KHSO}_4$  水でクエンチした後、反応混合物を濃縮して黄色固体を得、この黄色固体を水でリスラリー処理した後、ヘキサンで洗浄し、乾燥する。ついで、乾燥固体を熱酢酸エチルで抽出し、活性炭やセライトで処理して濾過した後、濃縮し、次いで冷却晶析して、苔のような褐色結晶として取得する。

20 収率 45.5%、(2S, 3S) 体 / (2R, 3S) 体 = 95.6 / 2.0 (特開平 8-225557 号)。

ii) 還元反応後、 $\text{KHSO}_4$  水でクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥・濾過後、濃縮して白色固体を得る。この固体を熱酢酸エチルから再結晶する。収率 50%、(2R, 3S) 体を数%含む (特開平 6-206857 号)。

25

iii) 還元反応後、 $\text{KHSO}_4$  水でクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥・濾過後、濃縮して灰白色固体を得る。この固体を熱酢酸エチル / ヘキサン (50 / 50) から再結晶して針状結晶を得る。収率 53% (特開平 8-225557 号)。

また、上記化合物(2)の単離方法としては、例えば、カラムクロマトグラフィーを用いて単離する方法が知られている(特開平6-206857号)。しかしながら、いわゆる晶析操作のみで結晶を単離する方法はいまだ知られていない。

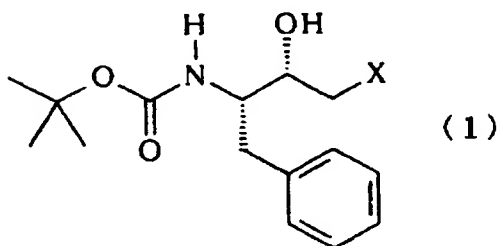
しかしながら、これらの方法では、得られる化合物の品質と収量は必ずしも両立しない。また、商業的規模での生産において好ましくない種々の試剤を大量に使用したり、濃縮、晶析や濾過操作が煩雑であるか又は困難を伴うものであり、操作性や生産性において必ずしも満足できるものではない。このため、大量生産のための実用的方法としては好ましいものではなかった。

このような状況下において、HIVプロテアーゼ阻害剤の有用な製造中間体である(2S, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン(1)又は(2R, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン(2)を大量生産するための実用的な精製、単離方法確立することは、格別重要な意義を有している。

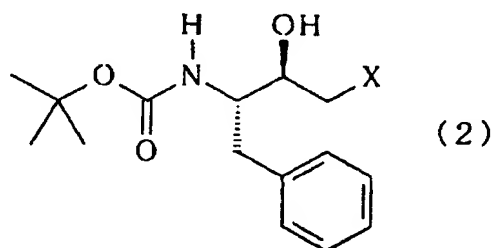
## 15 発明の要約

本発明は、上記現状に鑑み、上記化合物(1)又は上記化合物(2)を、収率良く高品質で単離する、大量生産のための実用的な精製、単離方法を提供することを目的とするものである。

すなわち、本発明は、下記一般式(1)：



(式中、Xはハロゲン原子を表す)で表される(2S, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン、又は、下記一般式(2)：



5

(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2R, 3S) -1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンのうち少なくとも一方の化合物を含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする化合物 (1) 又は化合物 (2) を結晶化させて採取することからなる、上記化合物 (1) 又は上記化合物 (2) の精製、単離方法である。

以下、本発明を詳述する。

#### 発明の詳細な開示

15 本発明の精製、単離方法は、上記化合物 (1) 又は上記化合物 (2) のうち少なくとも一方を含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする上記化合物 (1) 又は上記化合物 (2) を結晶化させて採取するものである。

上記一般式 (1)、(2) 及び (3) において、Xは、ハロゲン原子を表す。

20 上記ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられるが、合成の容易さ等から、塩素原子又は臭素原子が好ましく、塩素原子がより好ましい。

本発明の方法で用いられる化合物 (1) 又は化合物 (2) のうち少なくとも一方を含有する混合物は、例えば、上記一般式 (3) で表される (3S) -1-ハロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンを、ボラン化合物やアルミニウム化合物等の還元剤を用いてジアステレオ選択的に還元する方法や、微生物を用いてジアステレオ選択的に還元する方法を経て得ることができる。具体的な方法としては、公知の方法を制限なく採用することができる (例えば、特開平6-206857号、特開平8-109131号、特開平8-225557号、特開平9-285号等を参照)。

上記還元反応に用いる還元剤としては特に限定されず、例えば、ナトリウムビス（２－メトキシ－エトキシ）アルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、カリウムボロハイドライド、テトラメチルアンモニウムボロハイドライド；アルミニウムトリイソプロポキシド  
5 やアルミニウムトリ－*sec*－ブトキシド等のアルミニウムトリアルコキシド；  
リチウムアルミニウムトリ－*tert*－ブトキシハイドライド等のリチウムアルミニウムトリアルコキシハイドライド；メタンスルホニルオキシアルミニウムジイソプロポキシドやエタンスルホニルオキシアルミニウムジイソプロポキシド等の置換されたアルミニウムアルコキシド等を挙げることができる（例えば、特開  
10 平６－２０６８５７号、特開平８－１０９１３１号、特開平８－２２５５５７号、  
特開平８－９９９５９号、特願平９－１６２００５号等を参照）。これらの還元剤は、一般に、上記化合物（１）を優勢に生成させるのに有効である。

上記還元反応に用いる微生物としては、キャンディダ属、ゲオトリカム属、メッシュニコワ属、パキソレン属、ピキア属、オガタエア属、ロードトルラ属、トリコスポロン属、ジゴサッカロマイセス属、ボトリオアスカス属、クリプトコッカス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、ウィリオプシス属、クロエッケラ属、リポマイセス属、ロードスポリディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイコプシス属、ウィンゲア属等に属する微生物を挙げることができる。一般に、  
15 キャンディダ属、ゲオトリカム属、メッシュニコワ属、パキソレン属、ピキア属、  
ロードトルラ属、トリコスポロン属又はボトリオアスカス属に属する微生物は、  
上記化合物（１）を優勢に生成させるのに有効であり、キャンディダ属、ピキア属、  
オガタエア属、クリプトコッカス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、  
ウィリオプシス属、クロエッケラ属、リポマイセス属、ロードスポリディウム属、  
ロードトルラ属、サッカロマイコプシス属又はウィンゲア属に属する微生物  
25 物は、上記化合物（２）を優勢に生成させるのに有効である（特開平９－２８５号等を参照）。

このような方法で上記化合物（３）をジアステレオ選択的に還元した後に生成した上記化合物（１）及び／又は上記化合物（２）は、一般に、有機溶剤と水の共存下有機相に抽出し、次いで得られた有機相を水相から分離し、その後、必要



に依じて好ましい濃度に調整することで、好適に上記化合物（１）及び／又は上記化合物（２）を含有する混合物とすることができる。その後、この混合物に対し、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で目的とする化合物（１）又は化合物（２）を結晶化させて取得することにより、従来技術における煩雑な操作（e x .

5 一旦濃縮乾固し固体として単離する等）を省略して簡便に上記化合物（１）及び／又は上記化合物（２）を結晶として得ることが可能となる。

上記抽出操作は、酸性～弱塩基性の範囲内で行われるのが好ましい。塩基性が強いと、例えば、上記化合物（４）や上記化合物（５）への分解が顕著となり、収量や取得結晶の品質に悪影響を及ぼす。上記酸性～弱塩基性の範囲としては、

10 通常、p H 0～9であり、好ましくはp H 1～8である。

上記抽出操作において酸性～弱塩基性に調整するために、酸又は／及び塩基を用いることができる。上記酸及び塩基としては特に限定されないが、酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸が好ましく、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩

15 が好ましい。

上記抽出操作で用いられる有機溶剤としては特に限定されないが、後の晶析操作を考慮すると、炭化水素系溶剤が好ましい。特に、晶析操作で上記化合物（１）を取得する場合には、芳香族炭化水素系溶剤を用いることがより好ましい。また、上記化合物（２）を取得する場合には、芳香族炭化水素系溶剤及び／又は脂肪族炭化水素系溶剤を用いることがより好ましい。なお、上記炭化水素系溶剤、上記芳香族炭化水素系溶剤及び上記脂肪族炭化水素系溶剤としては、後に掲げるものを好適に使用することができる。

20

更に、上記抽出操作で用いられる有機溶剤としては、後で分離する有機相からの水分除去等を考慮すれば、

25

- ・水と混和せず、水と共沸混合物を形成し、かつ、共沸混合組成における水の含有量が約 1 / 10 容量～約 1 / 2 容量である有機溶剤、
- ・水と混和せず、水相と接触する際の温度における水の溶解度が 1 / 100 重量以下であり、かつ、水と共沸混合物を形成しうる有機溶剤、

又はこれらの有機溶剤を少なくとも1種以上含有する混合溶剤を用いることが好ましい。前者の有機溶剤で好ましいものとしては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤；2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶剤；酢酸プロピル、酢酸ブチル等の酢酸エステル溶剤等を挙げることができる。後者の有機溶剤で好ましいものとしては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶剤等を挙げることができる。しかしながら、抽出効率、分離した有機相からの水分除去、晶析時の溶剤としての利用性等の観点から、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤が好ましく、トルエン、キシレンがより好ましく、トルエンが最も好ましい。

このように抽出を行い分離した有機相は、必要に応じて、酸性～弱塩基性の範囲内で、水洗を行ってもよい。この際に用いられる洗浄水としては特に限定されず、水その他、例えば、塩酸水溶液、硫酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、塩化ナトリウム水溶液、硫酸ナトリウム水溶液等の水溶液を挙げることができる。

以上のようにして得られた上記化合物(1)及び／又は上記化合物(2)を含有する有機相を、濃縮(好ましくは、共沸脱水して水分を除去する)することにより、晶析に適した濃度に調整する。

なお、上記化合物(1)及び／又は上記化合物(2)を含有する混合物は、上述のように、上記化合物(3)をジアステレオ選択的に還元した後の反応混合物を適当な有機溶剤で抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に上記炭化水素系溶剤となるように溶媒置換して得てもよいが、上記炭化水素系溶剤を用いて抽出し、分離した有機相をそのまま濃縮することにより得ることもできる。

特に、上記化合物(1)を優勢に含有する混合物を得るためには、上記化合物(1)を優勢に生成させた還元反応の後、芳香族炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相を濃縮することが好ましい。

一方、上記化合物(2)を優勢に含有する混合物を得るためには、上記化合物(2)を優勢に生成させた還元反応の後、反応混合物を有機溶剤で抽出し、分離

した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換することが好ましく、上記還元反応の反応混合物を芳香族炭化水素系溶剤を用いて抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に溶媒置換するのが、より好ましい。

- 5    なお、上記化合物（１）や上記化合物（２）は必ずしも熱的に安定ではないため、濃縮（共沸脱水）操作は、速やかに完了させるのが好ましい。

また、分解を最小限に抑えるために、上記混合物を得るための操作は、60℃以下で行うのが好ましく、より好ましくは50℃以下で行う。

- 10    本発明の精製、単離方法は、このようにして得られた混合物から、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、上記混合物に優勢に存在する化合物（１）又は化合物（２）のいずれか一方を結晶化させて、結晶として採取するとともに、上記混合物に混入していた不純物を上記炭化水素系溶剤からなる母液に除去することである。

- 15    上記炭化水素系溶剤としては特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤；ペンタン、ヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶剤を挙げることができる。上記芳香族炭化水素系溶剤としては、炭素数が6～8のものが好ましく、トルエン、キシレン又はエチルベンゼンがより好ましく、トルエンが更に好ましい。上記脂肪族炭化水素系溶剤としては、炭素数が5～7のものが好ましく、ヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタンがより好ましく、ヘキサンが更に好ましい。上記炭化水素系溶剤は、単独で用いてもよいし、必要に応じて、2種以上を混合して用いてもよい。なお、上記炭化水素系溶剤からなる溶剤には、他の溶剤も悪影響のない範囲で含まれていてもよい。上記他の溶剤としては、例えば、上述したような有機溶剤などを用いることができる。

- 25    特に、上記化合物（２）を採取する場合には、好適に上記化合物（２）を晶析させるために、上記脂肪族炭化水素系溶剤の存在が有益である。

これらの炭化水素系溶剤は単独で用いてもよいが、組み合わせて用いても良い。即ち、上記化合物（１）の晶析においては、晶析の終了時で上記芳香族炭化水素系溶剤が主溶剤となるように行い、必要に応じて、脂肪族炭化水素系溶剤を補助的な溶剤として併用してよい。一方、上記化合物（２）の晶析においては、晶析

の終了時で上記脂肪族炭化水素系溶剤が主溶剤となるように行い、必要に応じて、芳香族炭化水素系溶剤を補助的な溶剤として併用してよい。

なお、ここで言う「主溶剤として用いる」とは、該溶剤が全溶剤容量のなかで最大容量を占めることを言うが、一般には全溶剤容量の1/2容量以上を占める事が好ましい。特に化合物(2)の晶析における上記脂肪族炭化水素系溶剤の存在量は、晶析の終了時で、好ましくは全溶剤容量の中で1/2容量以上を占めることであり、より好ましくは2/3容量以上、更に好ましくは3/4容量以上占めることであり、この存在量は、上記脂肪族炭化水素系溶剤の逐次添加等によって達成することが好ましい。

10 一方、「補助的な溶剤として併用する」とは、該溶剤が上記主溶剤よりも少ない容量を占めることを言い、一般には全溶剤容量の1/2容量未満である。

本発明の精製、単離方法を用いれば、例えば、上記化合物(1)及び上記化合物(2)を含有し、そのうち上記化合物(1)が優勢である混合物から、主溶剤として上記芳香族炭化水素系溶剤の存在下で、上記化合物(1)を結晶化させて結晶として高収率で採取し、次いで、上記化合物(2)が優勢に残存する母液の主溶剤を、上記脂肪族炭化水素系溶剤に置換して、上記化合物(2)を結晶化させて結晶として採取することにより、上記化合物(1)と上記化合物(2)を分別することもできる。上記化合物(2)を晶析させる段階では、芳香族炭化水素系溶剤を補助的な溶剤として利用することができ、また、化合物(2)の核化促進のため、種晶を用いることが好ましい。

20 本発明の方法において、晶析操作は、冷却晶析、濃縮晶析等の公知の方法を用いて実施することができ、公知の方法を組み合わせることもできる。

本発明の方法における結晶化時の温度は、60℃以下であることが好ましく、より好ましくは50℃以下であるが、収量を高めるためには、適宜、冷却(冷却晶析)するのが好ましい。

また、結晶化に際しては、必要に応じ、種晶を添加して核化を促進させることができる。

このようにして析出した化合物(1)又は化合物(2)の結晶は、通常、減圧濾過、加圧濾過、遠心分離等の公知の固液分離法により母液から分離して、得ら

れた目的物の湿体を、例えば、晶析時に用いた溶剤を用いて洗浄した後、必要に応じて、減圧乾燥（真空乾燥）することにより、乾体とすることができる。

以上のような化合物（１）又は化合物（２）を結晶として採取するための全操作は、目的化合物の分解を最小限に抑えるために、６０℃以下で行うのが好まし

５ く、より好ましくは５０℃以下で行う。

上記のような本発明の精製、単離方法を用いると、一段階の晶析によって、非常に高い収率で、従来技術よりも効率よく、（品質、ろ過性等の点においても）良好に化合物（１）又は化合物（２）を採取することができる。言うまでもないが、この精製、単離方法は、再結晶方法としても用いることができる。

10     なお、上記化合物（１）を優勢に含有する混合物に混入する可能性があり、本発明の精製、単離方法において除去される主なものは、上記一般式（２）の（２Ｒ，３Ｓ）－１－ハロー－２－ヒドロキシ－３－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボ  
15     ニル）アミノ－４－フェニルブタン、上記一般式（３）の（３Ｓ）－１－ハロー－２－オキソ－３－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－４－フェニル  
ブタン、上記一般式（４）の（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－エポキシ－３－Ｎ－（  
20     ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－４－フェニルブタン、及び／又は、上記一般式（５）の（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－エポキシ－３－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブ  
トキシカルボニル）アミノ－４－フェニルブタンである。

また、上記化合物（２）を優勢に含有する混合物に混入する可能性があり、本  
20     発明の精製、単離方法において除去される主なものは、上記一般式（１）の（２  
Ｓ，３Ｓ）－１－ハロー－２－ヒドロキシ－３－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボ  
ニル）アミノ－４－フェニルブタン、上記一般式（３）の（３Ｓ）－１－ハロー  
２－オキソ－３－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－４－フェニル  
ブタン、上記一般式（４）の（２Ｓ，３Ｓ）－１，２－エポキシ－３－Ｎ－（  
25     ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－４－フェニルブタン、及び／又は、上記一般式（５）の（２Ｒ，３Ｓ）－１，２－エポキシ－３－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブ  
トキシカルボニル）アミノ－４－フェニルブタンである。

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

#### 実施例 1

5 (2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン 4.6 g を含有する酢酸エチルとトルエンの混合溶液 [トルエン : 酢酸エチル = 3 : 1 (容量/容量)] 101.7 g を、窒素雰囲気下、内温 30 ~ 40 °C で、液量 42.0 g となるまで強撹拌下、減圧 (約 100 mmHg) 濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、内圧 5 ~ 50 m  
10 mmHg で、トルエンを添加しつつ液量を一定に保ちながら留去し、酢酸エチル含量が 3 重量% になるまで溶剤を置換した [処理濃度 10 % (基質重量/溶液重量)]。窒素で常圧に戻し、窒素雰囲気下、強撹拌しつつ、50 °C で 1 時間保持し、更に、ゆっくりと内温 5 °C まで冷却し、内温 5 °C で 1 時間保持した。

析出した結晶を減圧濾過し、充分に脱液した後、トルエン 15 ml で洗浄した  
15 (濾過性は非常に良好であった)。その後、減圧乾燥 (約 1 ~ 10 mmHg、20 ~ 40 °C、約 4 時間) し、(2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの結晶を 4.5 g (収量 97 %) 得た。

処理前の (2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの品質 (濃縮乾固から真空乾燥後)  
20

純度 : 82.3 重量%

(2S, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 95.0 %

(3S) - 1-クロロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)  
25 ) アミノ-4-フェニルブタン含量 : 1.1 area %

処理後に得られた (2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン結晶の品質

純度 : 99.7 重量%

(2S, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 99.7 %

(3 S) - 1 - クロロ - 2 - オキソ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル)  
アミノ - 4 - フェニルブタン含量 : 0.1 area % 未満

(2 S, 3 S) - 1, 2 - エポキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル)  
アミノ - 4 - フェニルブタン : 0.1 area % 未満

5 (2 R, 3 S) - 1, 2 - エポキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル)  
アミノ - 4 - フェニルブタン : 0.1 area % 未満

平均結晶粒径 : 約 300 ~ 400  $\mu$ m

## 実施例 2

10 (2 R, 3 S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタン 2.7 g を含有するトルエン溶液 15.6 g を、窒素雰囲気下、内温 30 ~ 40 °C を保ちながら、液量 6.9 g となるまで強撹拌を行いつつ、減圧 (約 100 mmHg) 濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、ヘキサンを 18.1 g 添加した [基質処理濃度 : 約 11 重量% (基質重量 / 溶液重量)]。その後、強撹拌を継続しながら、40 °C で 1 時間保持し、更に、ゆっくりと内温を -5 °C まで冷却し、内温を -5 °C で 1 時間保持した。

析出した結晶を減圧濾過して十分に脱液した後、ヘキサン 10 ml で洗浄した (濾過性は非常に良好であった)。減圧乾燥 (約 1 ~ 10 mmHg、20 ~ 40 °C、約 3 時間) し、(2 R, 3 S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタンの結晶を 2.6 g (収量 94.5 %) 得た。

処理前の (2 R, 3 S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタンの品質 (濃縮乾固から真空乾燥後)

25 純度 : 96.8 重量%

(2 R, 3 S) 体 / ((2 R, 3 S) 体 + (2 S, 3 S) 体) : 99.7 %

(3 S) - 1 - クロロ - 2 - オキソ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタン含量 : 1.4 area %

処理後に得られた (2 R, 3 S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (t

tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン結晶の品質

純度：99.9重量%

(2R, 3S) 体 / ((2R, 3S) 体 + (2S, 3S) 体) : 99.9%以上

(3S) - 1-クロロ-2-オキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル

5) アミノ-4-フェニルブタン含量：0.1area%未満

(2S, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル

) アミノ-4-フェニルブタン：0.1area%未満

(2R, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル

) アミノ-4-フェニルブタン：0.1area%未満

10 平均結晶粒径：425  $\mu$ m以上

### 実施例3

(2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン8.4g、及び、(2R, 3S) -

15 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン2.5gを含有するトルエンと酢酸エチルの混合溶液〔トルエン：酢酸エチル=3：1（容量/容量）〕200.0gを、窒素雰囲気下、内温30～40℃で、液量83.8gとなるまで強撹拌下、減圧（約100mmHg）濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、内圧5～50mmHgで、トルエン  
20 を添加しつつ液量を一定に保ちながら留去し、酢酸エチル含量が4重量%になるまで溶剤を置換した〔処理濃度約10%（基質重量/溶液重量）〕。窒素で常圧に戻し、窒素雰囲気下、強撹拌しつつ、50℃で1時間保持し、更に、ゆっくりと内温5℃まで冷却し、内温5℃で1時間保持した。

析出した結晶を減圧濾過し、十分に脱液した後、トルエン30mlで洗浄した。

25 その後、得られた湿結晶を減圧乾燥（約1～10mmHg、20～40℃、約10時間）し、(2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン8.4gを結晶として得た。

次いで、母液47.8gを、窒素雰囲気下、内温30～40℃を保ちながら、



液量 5. 4 g となるまで強撹拌を行いつつ、減圧 (約 100 mmHg) 濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、ヘキサン 13. 7 g を添加し [処理濃度約 11 重量% (基質重量/溶液重量)]、室温でフィルターを通して、(2R, 3S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタン 2. 2 g を含有する晶析前液を得た。

その後、ヘキサン 10 ml を添加し、次いで (2R, 3S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタンの結晶 3 mg を種晶として添加し、12 時間、20℃で撹拌し、更に 5℃に冷却後、同温度を 1 時間保持し、晶析操作を完了させた。

10 析出した結晶を減圧濾過し、十分に脱液した後、ヘキサン 10 ml で洗浄した。その後、減圧乾燥 (約 1 ~ 10 mmHg、20 ~ 40℃、約 3 時間) し、(2R, 3S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタンの結晶 1. 2 g を得た。

15 処理前の (2S, 3S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタン及び (2R, 3S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタンを含有する溶液の品質 (濃縮乾固から真空乾燥後)

(2S, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 76. 8%

20 処理後に得られた (2S, 3S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタン結晶の品質

(2S, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 97. 8%

(2S, 3S) - 1, 2 - エポキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタン : 0. 1 area % 未満

25 ) (2R, 3S) - 1, 2 - エポキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタン : 0. 1 area % 未満

(2R, 3S) - 1 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブタンの晶析前液の品質 (濃縮乾固から真空乾燥後)

(2R, 3S) 体 / ((2R, 3S) 体 + (2S, 3S) 体) : 90. 8%

処理後に得られた (2R, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン結晶の品質

(2R, 3S) 体 / ((2R, 3S) 体 + (2S, 3S) 体) : 97.7%

(2S, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル)

5) アミノ-4-フェニルブタン: 0.1 area%未満

(2R, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル)

) アミノ-4-フェニルブタン: 0.1 area%未満

(参考例1) (3S) - 1-クロロ-2-オキソ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンから (2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの合成方法

ジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液 (1.02M) 25.2 ml (25.7 mmol) に室温で2-プロパノール3.1 gを添加し、その後室温で1時間攪拌した。ここに、(3S) - 1-クロロ-2-オキソ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン5.1 g (17.1 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した後、氷冷下、1N塩酸で加水分解した。これを酢酸エチルで抽出し、水相を分液したのち、有機相を水洗し、(2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン4.6 g (収量90%) を含む溶液101.7 gを得た。

得られた (2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの品質 (濃縮乾固から真空乾燥後)

25 純度: 82.3%

(2S, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 95.0%

(3S) - 1-クロロ-2-オキソ-3-N- (tert-ブトキシカルボニル)

) アミノ-4-フェニルブタン含量: 1.1 area%

(参考例2) (3S)-1-クロロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンから (2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの合成方法

- 5     グルコース 40 g、酵母エキス 3 g、リン酸水素二アンモニウム 6.5 g、リン酸二水素カリウム 1 g、硫酸マグネシウム 7 水和物 0.8 g、硫酸亜鉛 7 水和物 60 mg、硫酸鉄 7 水和物 90 mg、硫酸銅 5 水和物 5 mg、硫酸マンガン 4 水和物 10 mg、塩化ナトリウム 100 mg (いずれも 1 L 当たり) の組成からなる液体培地 (pH 7) 5 ml を大型試験管に分注し、120℃で20分間蒸気
- 10   殺菌を行った。この液体培地にデバリオマイセス・ロバートシー (*Debaryomyces robertsiae*) IFO 1277 を無菌的に一白金耳摂取して、30℃で48時間振とう培養した。

- 酵母エキス 3 g、リン酸水素二アンモニウム 6.5 g、リン酸二水素カリウム 1 g、硫酸マグネシウム 7 水和物 0.8 g、硫酸亜鉛 7 水和物 60 mg、硫酸鉄 7 水和物 90 mg、硫酸銅 5 水和物 5 mg、硫酸マンガン 4 水和物 10 mg、塩化ナトリウム 100 mg (いずれも 900 ml 当たり) の組成からなる液体培地 45 ml、アデカノール 1 滴を 500 ml 容坂口フラスコに入れて殺菌し、これに殺菌済みの 40% グルコース水溶液 5 ml と先の培養液 1 ml を無菌的に接種し、30℃で24時間振とう培養し、これを種母とした。5 L 容のジャーファ
- 15   ーマメンターに上記の組成からなる液体培地 2.25 L、アデカノール 5 滴を入れて殺菌し、これに殺菌済みの 40% グルコース水溶液 250 ml 及び種母 50 ml を無菌的に接種し、培養温度 30℃、攪拌数 600 rpm、通気量 1.5 L/分の条件で25時間培養を行った。培養中、pH が 5.5 を下回る場合は、5 規定の水酸化ナトリウム水溶液で都度 pH 5.5 に調整した。

- 25   培養液 2.5 L、(3S)-1-クロロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン 23.7 g 及びグルコース 100 g を 5 L 容のジャーファーマメンターに入れ、30℃で攪拌下 63 時間還元反応を行った。反応液の pH は 5 規定の水酸化ナトリウム水溶液で常に 7 に保った。また、反応途中にグルコースを適宜添加した。

反応終了後、酢酸エチル 25 L にて抽出を行い、その後、得られた有機相を濃縮乾固することで、(2R, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン 23.3 g を含む固体 24.0 g を得た (収量 98%)。

- 5     得られた (2R, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンを含有する固体の品質

純度 : 96.8 重量%

(2R, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 99.7%

(3S) - 1-クロロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)

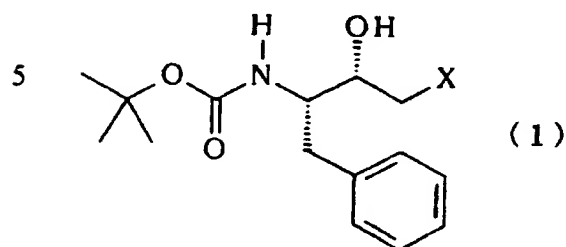
- 10    ) アミノ-4-フェニルブタン含量 : 1.4 area %

#### 産業上の利用可能性

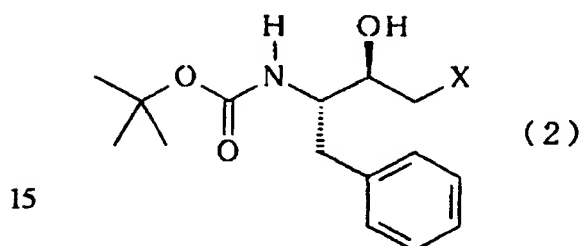
- 本発明は、上記の構成よりなるので、簡便かつ効率的に商業的規模で精製、単離方法を実施でき、(2S, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、又は、(2R, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンを収量よく品質のよい状態で取得することができる。
- 15

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1) :



(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2S, 3S) - 1 - ハロ - 2 -  
10 ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニル  
ブタン、又は、下記一般式(2) :



(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2R, 3S) - 1 - ハロ - 2 -  
ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニル  
ブタンのうち少なくとも一方の化合物を含有する混合物から、混入している不純  
20 物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする化合  
物(1)又は化合物(2)を結晶化させて採取することを特徴とする、前記(2  
S, 3S) - 1 - ハロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボ  
ニル) アミノ - 4 - フェニルブタン又は前記(2R, 3S) - 1 - ハロ - 2 - ヒ  
ドロキシ - 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - フェニルブ  
25 タンの精製、単離方法。

2. 化合物(1)を結晶化させるに際し、炭化水素系溶剤として、芳香族炭化  
水素系溶剤を用いる請求項1記載の精製、単離方法。

3. 補助的な溶剤として、脂肪族炭化水素系溶剤を併用する請求項2記載の精製、単離方法。

4. 化合物(2)を結晶化させるに際し、炭化水素系溶剤として、脂肪族炭化水素系溶剤を用いる請求項1記載の精製、単離方法。

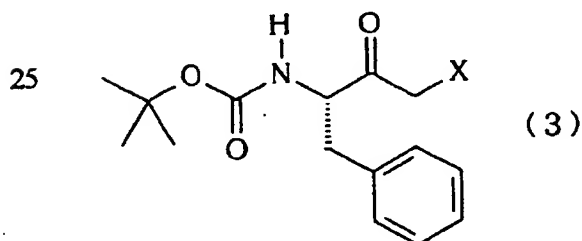
5. 補助的な溶剤として、芳香族炭化水素系溶剤を併用する請求項4記載の精製、単離方法。

6. 脂肪族炭化水素系溶剤は、晶析の終了時に、全溶剤容量に対して1/2容量以上を占める請求項4又は5記載の精製、単離方法。

7. 化合物(1)及び化合物(2)を含有する混合物から、主溶剤として芳香族炭化水素系溶剤の存在下で、前記化合物(1)を結晶化させて採取し、次いで、前記化合物(2)が優勢に残存する母液の主溶剤を、脂肪族炭化水素系溶剤に置換して、前記化合物(2)を結晶化させて採取する請求項1、2、3、4、5又は6記載の精製、単離方法。

8. 晶析操作は、60℃以下で行われるものである請求項1、2、3、4、5、6又は7記載の精製、単離方法。

9. 化合物(1)又は化合物(2)のうち少なくとも一方を含有する混合物は、下記一般式(3)：



(式中、Xはハロゲン原子を表す)で表される(3S)-1-ハロ-2-オキシ

ー3-N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンをジアステレオ選択的に還元する方法を経て得られたものである請求項1、2、3、4、5、6、7又は8記載の精製、単離方法。

- 5 10. ジアステレオ選択的な還元反応は、化合物(1)を優勢に生成させるために、ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムヒドライド、リチウムアルミニウムヒドライド、ナトリウムボロヒドライド、カリウムボロヒドライド、テトラメチルアンモニウムボロヒドライド、アルミニウムトリアルコキシド、リチウムアルミニウムトリアルコキシヒドライド若しくは置換されたアルミニウムアルコキシドを還元剤として用いるか、又は、キャンディダ属、ゲオトリカム属、メッシュニコワ属、パキソレン属、ピキア属、ロードトルラ属、トリコスポロン属若しくはボトリオアスカス属に属する微生物を用いて行われるものである請求項9記載の精製、単離方法。
- 15 11. ジアステレオ選択的な還元反応は、化合物(2)を優勢に生成させるために、キャンディダ属、ピキア属、オガタエア属、クリプトコッカス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、ウィリオプシス属、クロエッケラ属、リポマイセス属、ロードスポリディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイコプシス属又はウィングア属に属する微生物を用いて行われるものである請求項9記載の精製、単離方法。
- 20

12. 化合物(1)又は化合物(2)のうち少なくとも一方を含有する混合物は、化合物(3)をジアステレオ選択的に還元した後、得られた反応混合物から、上記化合物(1)及び/又は上記化合物(2)を有機溶剤と水の共存下で有機相に抽出し、次いで上記有機相を水相から分離した後、晶析に適した濃度に調整することにより得られたものである請求項9、10又は11記載の精製、単離方法。
- 25

13. 化合物(1)又は化合物(2)のうち少なくとも一方を含有する混合物は、化合物(3)をジアステレオ選択的に還元した後、

炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相を濃縮することにより得られたものであるか、又は、

有機溶剤で反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に炭化水素系溶剤に置換することにより得られたものである

5 請求項 1 2 記載の精製、単離方法。

1 4. 化合物 (1) を優勢に含有する混合物は、前記化合物 (1) が優勢に生成するように化合物 (3) を還元した後、芳香族炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相を濃縮することにより得られたものである請求項

10 1 3 記載の精製、単離方法。

1 5. 化合物 (2) を優勢に含有する混合物は、前記化合物 (2) が優勢に生成するように化合物 (3) を還元した後、有機溶剤で反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換することにより得られ

15 たものである請求項 1 3 記載の精製、単離方法。

1 6. 化合物 (2) を優勢に含有する混合物は、前記化合物 (2) が優勢に生成するように化合物 (3) を還元した後、芳香族系炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換

20 することにより得られたものである請求項 1 5 記載の精製、単離方法。

1 7. 化合物 (1) 又は化合物 (2) のうち少なくとも一方を含有する混合物を得るための操作は、60℃以下で行われるものである請求項 1 2、1 3、1 4、1 5 又は 1 6 記載の精製、単離方法。

25

1 8. 化合物 (1) 又は化合物 (2) を結晶として採取するための全操作は、60℃以下で行われるものである請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6 又は 1 7 記載の精製、単離方法。



19. 芳香族炭化水素系溶剤は、ベンゼン、トルエン、キシレン及びエチルベンゼンからなる群より選択された少なくとも1種である請求項2、3、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17又は18記載の精製、単離方法。

5

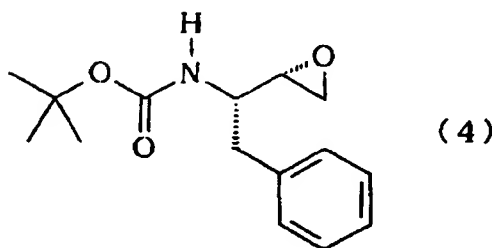
20. 芳香族炭化水素系溶剤は、トルエンである請求項19記載の精製、単離方法。

21. 脂肪族炭化水素系溶剤は、ペンタン、ヘキサン、メチルシクロヘキサン及びヘプタンからなる群より選択された少なくとも1種である請求項3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20記載の精製、単離方法。

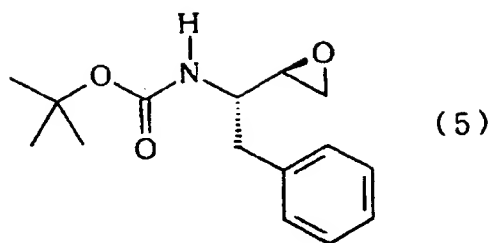
22. 脂肪族炭化水素系溶剤は、ヘキサンである請求項21記載の精製、単離方法。

23. 化合物(1)又は化合物(2)を含有する混合物に混入している不純物は、各々のジアステレオマーである前記化合物(2)又は前記化合物(1)、化合物(3)、下記一般式(4)：

20



25 で表される (2S, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、及び、下記一般式(5)：



5

で表される (2 R, 3 S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンからなる群より選択された少なくとも1つの化合物である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21又は22記載の

10 精製、単離方法。

24. 式(1)、式(2)及び式(3)においてXで表されるハロゲン原子は、塩素である請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22又は23記載の精

15 製、単離方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00275

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02 // C07M7:00, (C12P13/02, C12R1:72), (C12P13/02, C12R1:84), (C12P13/02, C12P1:645)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | US, 5481011, A (Bristol-Myers Squibb Company),<br>02 January, 1996 (02.01.96),<br>Claims 3, 7 to 10, 12; column 6, lines 29 to 34; column<br>16, lines 40 to 67<br>& JP, 8-225557, A<br>Claims 3, 7 to 10, 12; Par. Nos. [0041], [0098] to [0099]<br>& EP, 719769, A2 & FI, 9505955, A<br>& CA, 2163062, A & SG, 33621, A1<br>& CN, 1132203, A & MX, 184886, B<br>& AU, 690768, B & HU, 215249, B | 1-10, 12-24<br><br>11 |
| Y         | US, 5726047, A (Kaneka Corporation),<br>10 March, 1998 (10.03.98)<br>& JP, 9-285, A & WO, 97/00327, A1<br>& EP, 779366, A1  | 11                    |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 March, 2000 (30.03.00)

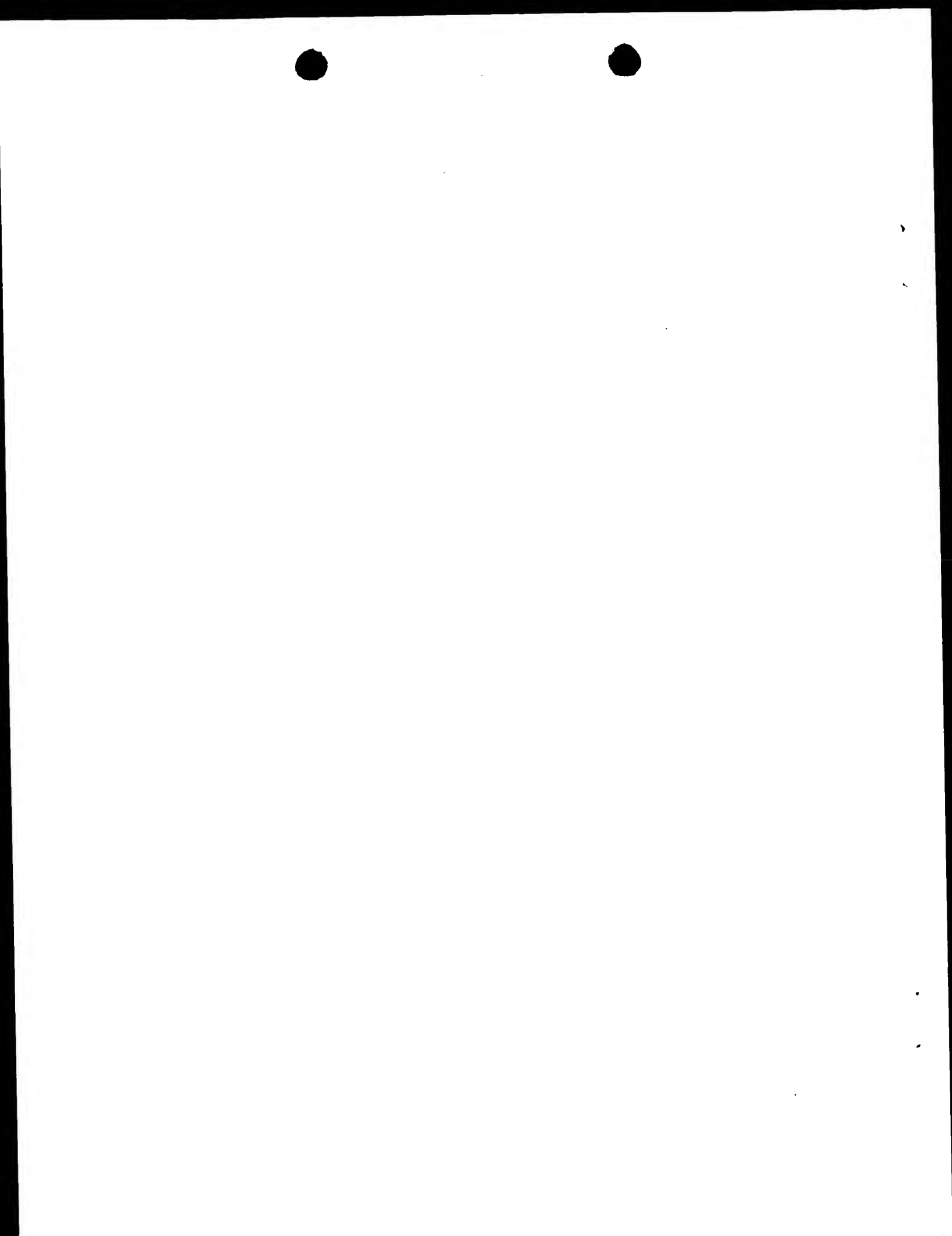
Date of mailing of the international search report  
11 April, 2000 (11.04.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02 //(C12P13/02, C12R1:72) (C12P13/02, C12R1:84) (C12P13/02, C12R1:645)  
C07M7:00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C269/08, 271/16, C12P13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X               | US, 5481011, A (Bristol-Myers Squibb Company) 2. 1月. 1996<br>(02. 01. 96) 請求項3, 7-10, 12, 第6欄第29-34行, 第16欄第40-67行  | 1-10, 12-24      |
| Y               | &JP, 8-225557, A 請求項3, 7-10, 12, 【0041】, 【0098】 - 【0099】<br>&EP, 719769, A2 &FI, 9505955, A &CA, 2163062, A &SG, 33621, A1<br>&CN, 1132203, A &MX, 184886, B &AU, 690768, B &HU, 215249, B | 11               |
| Y               | US, 5726047, A (Kaneka Corporation) 10. 3月. 1998 (10. 03. 98)<br>&JP, 9-285, A &WO, 97/00327, A1 &EP, 779366, A1   | 11               |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 03. 00

国際調査報告の発送日

11.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

